FACULTE de MEDECINE PARIS VII

LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

ANNEE 1972 N° 183

# THESE

Pour le

# DOCTORAT en MEDECINE

(DIPLÔME D'ETAT)

par

RENAULT Jacques, né le 1er Mars 1944 à PARIS (17e)

Présentée et soutenue publiquement le

## ESSAI DE SYNTHESE DES CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LES MELANOMES MALINS CUTANES A PROPOS DE L'ETUDE DE 45 CAS DONT LA SURVIE A ETE SUPERIEURE A 5 ANS

(Travail de l'Institut GUSTAVE ROUSSY)

Président : Monsieur P. DENOIX, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549217_0003

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE SAINT LOUIS

PARIS VII

Année 1972 N°

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplome d'état )

par

RENAULT Jacques , né le 1° mars 1944 à Paris 17°

Présentée et soutenue publiquement le :

# ESSAI DE SYNTHESE DES CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LES MELANOMES MALINS CUTANES A PROPOS DE L'ETUDE DE 45 CAS DONT LA SURVIE A ETE SUPERIEURE A 5 ANS.

( Travail de l'Institut Gustave Roussy)

Président : Monsieur DENOIX , Professeur.

UNIV.
LEIDEN
1951

A Monsieur le Professeur P. DENOIX

Directeur de l'Institut Gustave Roussy

Chirurgien des hopitaux de Paris

Membre de l'académie de Chirurgie

Officier de la légion d'Honneur

Croix de guerre

Officier de la santé publique

Qui m'a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.
Qu'il soit assuré de ma
profonde gratitude.

A mon père

Á ma mère

A ma femme

A mes fils

A Monsieur SCHNEIDER

et à Madame

Mes beaux parents

A Monsieur le Docteur P. RENSONNET

IN MEMORIAM

Médecin chef du service d'électro-radiologie

du centre hospitalier de Saint Denis

Qui m'a accueilli dans son service et qui , par une bienveillante et constante attention, m'a appris les bases de la radiologie.

Puissé son souvenir me guider dans la poursuite de ma carrière.

A Madame le Docteur H. SANCHO

Assistant de biologie humaine

de l'Institut Gustave Roussy

Qui m'a proposé le sujet de cette

thèse et qui en a dirigé la rédaction

Qu'elle trouve ici l'expression

de mes remerciements les plus

sincères.

Anatomo-pathologiste de l'Institut

Gustave Roussy

Qui a bien voulu se charger de revoir
les coupes histologiques des dossiers
présentés.
Qu'il trouve ici l'expression de
mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur P. B. MARUANI

Assistant d'électro-radiologie

Medecin chef interimaire du service d'électro-radiologie du centre hospitalier de Saint Denis

Qui m'honore de sa confiance et de son amitié.

Qu'il trouve ici témoignage de sa réciprocité.

A Monsieur le Docteur BLONDEAU

Pneumo-phtisiologue

Attaché d'électro-radiologie du centre

hospitalier de Saint Denis

Dont l'expérience pneumologique

m'est d'un grand secours dans la

pratique de la radiologie

A Monsieur le Docteur CAZAS , et Madame

A Madame le Docteur ESCURE

Assistants du service d'electro-radiologie

du centre hospitalier de Saint Denis

A Monsieur le Docteur DUCCESCHI, et Madame

A Monsieur le Docteur GALUZE

A Monsieur le Docteur PINCHENZON

Internes du service d'electro-radiologie

du centre hospitalier de Saint Denis

A Monsieur le Docteur FOLTZ

A Monsieur le Docteur GABREAU, et Madame

A Monsieur le Docteur LABARRAQUE

Anciens internes du service

Au personnel para-médical du service d'électro-radiologie du centre hospitalier de Saint Denis.

A Monsieur le Docteur Robert LESCURE

Assistant du service d'électro-radiologie
de l'hopital de Montfermeil

Auprès de qui j'ai eu le plaisir
de travailler en étroite collaboration
alors que nous étions tous deux
internes du service d'électro-radiologie
du centre hospitalier de Saint Denis
Qu'il trouve ici témoignage de ma
très profonde et sincère amitié

A Madame Jocelyne LESCURE

A Monsieur le Docteur B. JENTEL

Ancien chirurgien urologue du centre
hospitalier de Saint Denis

En témoignage de ma respectueuse
affection.
Il est pour moi le médecin
et l'honnête homme .

A Monsieur le Docteur DAVID L.

A Monsieur le Professeur DUPARC

A Monsieur le Docteur GUILLAUMIN J.P.

A Monsieur le Professeur RISTELHUEBER J.

Medecins Chefs des Hopitaux

Dans les services desquels j'ai acquis les bases pratiques de la médecine.

# ESSAI DE SYNTHESE DES CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LES MELANOMES MALINS CUTANES

A PROPOS DE L'ETUDE DE 45 CAS DONT LA SURVIE A ETE SUPERIEURE A 5 ANS.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

(Travail de l'Institut Gustave Roussy)

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

## P L A N

INTRODUCTION

HISTORIQUE

EPIDEMIOLOGIE

- Incidence.
- Rôle du sexe.
- Rôle de l'age
- Facteur racial et rôle du soleil.
- Facteur familial.

ETUDE CLINIQUE

- Localisations.
- Mode de début.
- Symptomatologie clinique.
- Classification T N M

- Formes cliniques.

- Diagnostic.

- Diagnostic différentiel.

TRAITEMENT

- Traitement de la tumeur primitive.

- Traitement des adenopathies.

- Traitement des récidives et des métastases.

- Problème de l'immunologie.

- Position de l' I G R.

HISTOLOGIE

- Rappel embryologique.

- Le mélanocyte normal.

- Les mélanomes bénins.

- Les mélanomes malins.

- Place de l'examen extemporane et du cytodiagnostic.

FACTEURS DU PRONOSTIC

- Survie globale.

- Rôle du sexe.

- Rôle de l'age.

- Rôle de la localisation.

- Rôle de la taille de la tumeur.

- Rôle du mode de début.

- Rôle de l'examen histologique extemporané.

- Rôle des adénopathies.

- Rôle de l'histologie.

- Conclusions.

ETUDE PERSONNELLE

- Matériel et méthodes.

- Rôle du sexe.

- Rôle de l'age.

- Rôle de la localisation.

- Rôle de la taille de la tumeur.

- Rôle de la lésion préexistante.

- Rôle du traumatisme.

- Rôle des adénopathies.

- Rôle de l'histologie extemporanée.

- Etude de la survie.

- Evolution.

- Rôle du taitement appliqué.

CONCLUSIONS

# I N T R O D U C T I O N

" L'évolution du mélanome est imprévisible
il en est d'impitoyables, mais il en est
de débonnaires "

Cette célèbre phrase de Duperrat est encore valable actuellement, et ce caractère imprévu de l'évolution du mélanome a fait l'objet de très nombreux travaux afin de définir des critères de pronostic précis.
Nous n'avons pas ici la prétention de vouloir regler ce problème, mais plus simplement d'exposer les résultats de la colligation de 45 cas de mélanomes malins cutanés de plus de 5 ans de survie. En comparant ces cas à la population générale de mélanomes dont ils sont extraits, nous essayerons de définir un profil commun, si tant est qu'il existe, à ces cas de survie prolongée.
Dans une première partie nous nous attacherons à bien définir les données les plus récentes sur les mélanomes malins dans leur ensemble, telles qu'elles ressortent de la littérature mondiale.

Malgre leur relative rareté, ces tumeurs font l'objet d'un intérêt toujours croissant du fait de leur grande malignité qui peut être tempérée par un diagnostic précoce. Elles offrent également de grandes possibilités de recherche dans de nombreux domaines : épidémiologique, anatomo-pathologique, biochimique, génétique, immunologique, etc...
Nous aborderons donc ces différents domaines pour en souligner les données les plus récentes.

# H I S T O R I Q U E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Les mélanomes sont connus depuis la plus haute antiquité puisque c'est Hippocrates qui en fait le premier mention au 5° siècle AV JC. Il faut ensuite attendre Rufus d'Ephèse (60? - 120? après JC) pour que cette maladie soit à nouveau signalée. Cet auteur , très connu des anciens, était un physicien grec qui a particulièrement décrit les méninges, le chiasma optique et le synchronisme du coeur.

En Europe, c'est Highmore (1651) qui décrivit à nouveau cette lésion comme " Une tumeur noire mortelle avec métastases et humeurs noires du corps ". A la même période, d'autres auteurs approchèrent le problème de ces tumeurs et l'on peut citer entre autres Bartholin (1677), Bonet (1679) et Northnagel (1757).
Laennec discuta du sujet devant la faculté de Médecine en 1806 et lui donna le nom de " Mélanose ". Mais c'est R. Carswell qui employa le premier en 1838 le nom de mélanome.

En 1858 Pemberton utilisa et préconisa une thérapeutique codifiée associant une dissection avec exérèse large atteignant en profondeur le plan du fascia musculaire et, en cas d'adénopathie, un curage ganglionnaire.....Cette pratique est encore employée de nos jours plus d'un siècle après sa description.

Pringle , en 1908, décrivit l'exérèse en continuité ou en bloc de la tumeur primitive et de ces adénopathies.

# E P I D E M I O L O G I E

Nous allons étudier successivement les divers facteurs épidemiologiques concernants le mélanome :

- Incidence.
- Rôle du sexe.
- Rôle de l'age.
- Facteur racial et rôle du soleil.
- Facteur familial.

## INCIDENCE

Ces tumeurs représentent 1 à 2% de tous les cancers ( Lehman - Pack - Journées de Besançon ) alors que les nevi bénins sont au nombre de 15 par adulte en moyenne.( Pack - Lenson ).Elles représentent environ 20% des cancers cutanés pour les pays ayant une haute incidence de tumeurs malignes cutanées.

| Auteur | pays | taux pour 100 000 habitants. |
|---|---|---|
| Mac Donald | Connecticut | 1,6 ( femmes )<br>2 ( Hommes ) |
| Dorm | U S A | 2 à 2,6 |
| Bodenham | Angleterre | 2 |
| Davis | Queensland | 16 |
| Ikonopisof | Bulgarie | 1,1 |
| Balnukenof | Kazakhstan | 2,9 |

TABLEAU 1

Incidence des mélanomes malins par rapport à la population générale.

On peut déjà remarquer ici l'importance de l'incidence de ces tumeurs en Australie, où le taux est 8 à 10 fois supérieur à celui des autres pays : TUMEUR RARE DANS L'ENSEMBLE, A L'EXCEPTION DE L'AUSTRALIE.

## ROLE DU SEXE

La répartition des mélanomes malins en fonction du sexe a été étudié par tous les auteurs et l'on retrouve des discordances assez fortes dans les valeurs observées. En effet le sex-ratio ( proportion d'hommes par rapport aux femmes ) varie selon les diverses études entre 0,5 ( G. Olsen - Danemark ) et 1,5 ( Block - U S A ); ces résultats sont résumés dans le tabeau 5.

Une hypothèse a été avancée par G. Olsen et aussi par Bodenham. Ces auteurs pensent que les différences s'établissent essentiellement entre les U S A et les pays d'Europe . Si l'on sépare les statistiques américaines et européennes on trouve effectivement un important écart :

| | U S A | EUROPE |
|---|---|---|
| Femmes | 2822 | 1728 |
| Hommes | 2912 | 1185 |
| Sex-ratio | 1,04 | 0,69 |

TABLEAU 2 ( Comparaison du sex-ratio entre les U S A et l'Europe )

G. Olsen suggère pour expliquer cette importante disparité que les femmes se font plus facilement traiter dans les cliniques ou de petits centres aux U S A et échappent ainsi aux recensements. En Europe par contre , et tout particulièrement dans les pays anglo-saxons et scandinaves, les sujets des deux sexes sont suivis quasi obligatoirement dans de grands centres et n'échappent pratiquement pas aux enregistrements.

Par ailleurs il semble que la proportion de femmes atteintes augmente au cours des dernières années . En groupant schématiquement les études en deux périodes avant et après 1960 , on trouve effectivement une faible différence dans les résultats :

| | AVANT 1960 | APRES 1960 |
|---|---|---|
| Femmes | 1476 | 2011 |
| Hommes | 1249 | 1521 |
| Sex-ratio | 0,85 | 0,75 |

TABLEAU 3 ( Evolution du sex- ratio dans le temps )

Cependant en fonction du continent d'origine on retrouve en Europe la faible augmentation de fréquence chez la femme alors qu'aux U S A la proportion s'inverse par augmentation de la fréquence chez l'homme.

| | | AVANT 1960 | APRES 1960 |
|---|---|---|---|
| U S A | Femmes | 1109 | 354 |
| | Hommes | 1006 | 371 |
| | Sex-ratio | 0,91 | 1,03 |
| EUROPE | Femmes | 282 | 1426 |
| | Hommes | 196 | 899 |
| | Sex-ratio | 0,67 | 0,63 |

TABEAU 4 ( Sex-ratio, temps et continent d'origine )

| Année | Auteur | Pays | nombre de cas | FEMMES nombre | % | HOMMES nombre | % | Sex-ratio |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1942 | Taylor | Canada | 265 | 134 | 51% | 131 | 49% | 1 |
| 1953 | Wright | U S A | 132 | 85 | 64% | 47 | 36% | 0,55 |
| 1954 | Nosko | Autriche | 80 | 39 | 50% | 41 | 50% | 1 |
| 1955 | Jorgsholm | Danemark | 219 | 141 | 64% | 78 | 36% | 0,55 |
| 1956 | Brandt | Finlande | 179 | 102 | 57% | 77 | 43% | 0,75 |
| 1958 | Lane | U S A | 105 | 56 | 53% | 49 | 47% | 0,89 |
| 1958 | Vogler | U S A | 254 | 131 | 51% | 121 | 49% | 1 |
| 1959 | White | U S A | 747 | 416 | 55% | 331 | 45% | 0,8 |
| 1959 | Pack | U S A | 744 | 372 | 50% | 372 | 50% | 1 |
| 1961 | Block | U S A | 217 | 86 | 40% | 131 | 60% | 1,5 |
| 1961 | James | U S A | 129 | 71 | 55% | 58 | 45% | 0,8 |
| 1962 | Peterson | Angleterre | 220 | 151 | 68% | 69 | 32% | 0,49 |
| 1962 | Tilhafer | France | 254 | 173 | 68% | 81 | 32% | 0,47 |
| 1962 | Sinner | Suisse | 145 | 58 | 41% | 87 | 59% | 1 |
| 1962 | Charalambidis | U S A | 250 | 126 | 50% | 124 | 50% | 1 |
| 1963 | Cook | U S A | 135 | 71 | 52% | 64 | 48% | 0,9 |
| 1963 | Kropp | Allemagne | 104 | 48 | 46% | 64 | 48% | 0,9 |
| 1963 | Rode | Hongrie | 314 | 172 | 55% | 142 | 45% | 0,8 |
| 1964 | Attie | U S A | 3153 | 1513 | 48% | 1640 | 52% | 1,1 |
| 1966 | Olsen | Danemark | 500 | 327 | 65% | 173 | 35% | 0,5 |
| 1966 | Lacour | France | 156 | 100 | 64% | 56 | 36% | 0,56 |
| 1968 | Roderick | Australie | 498 | 231 | 47% | 267 | 53% | 1,1 |
| 1969 | Alistair | Ecosse | 165 | 102 | 63% | 63 | 37% | 0,6 |
| 1970 | Maillard | France | 623 | 395 | 63% | 228 | 37% | 0,6 |

TABLEAU 5

Valeurs du sex-ratio selon les différents auteurs.

On peut noter sur ce tableau que l'Autriche, L'Allemagne et la Hongrie se comportent comme les U S A sur le plan du sex-ratio.

On trouve donc bien dans l'ensemble une prépondérance des mélanomes malins chez les femmes en Europe et une égalité de fréquence dans les deux sexes aux U S A . Toutefois il est difficile de trouver une cause à cette disparité et nous ne pouvons que citer l'hypothèse de G. Olsen sur les habitudes médicales dans ces deux continents.

- - - - - - -

## ROLE DE L'AGE

La probabilité d'apparition d'un mélanome malin varie avec l'age; en effet si cette atteinte reste très rare en phase pré-pubertaire ( moins de 1% des cas en règle générale ), il n'en est pas de même passé ce cap.

Tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que la fréquence maximum se situe, pour les deux sexes, entre 30 et 60 ans avec un age moyen variant de 45 à 60 ans.

Si l'on étudie séparement les pourcentages de sujets atteints en fonction de l'age et du sexe, on trouve :

- Qu'il semble exister pour la courbe concernant les femmes un plateau après 30 ans, avec toutefois un pic pour la 3° décennie.
- Qu'en ce qui concerne les hommes, la fréquence croit avec l'age pour atteindre un maximum de 40 à 60 ans, puis décroitre lentement ensuite.

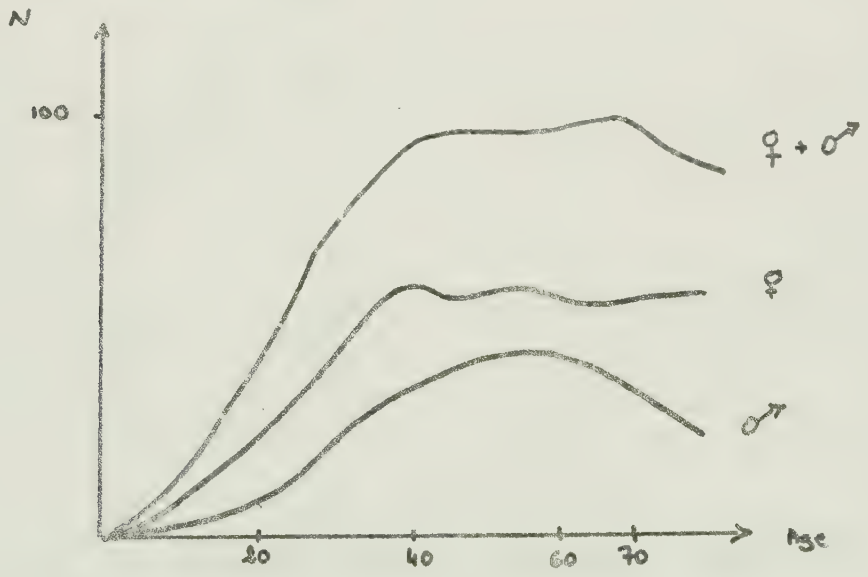



FIGURE 1 : Fréquence en fonction du sexe et de l'age
( D'après Maillard )

En réalité il faut étudier cette fréquence par rapport à l'importance de la population générale pour les mêmes tranches d'age, c'est de qu'a fait G. Olsen qui note un accroissement constant de la fréquence avec l'age quel que soit le sexe étudié ( cf fig 2 ). ces résultats sont tout à fait comparables à ceux trouvés pour les autres cancers cutanés.

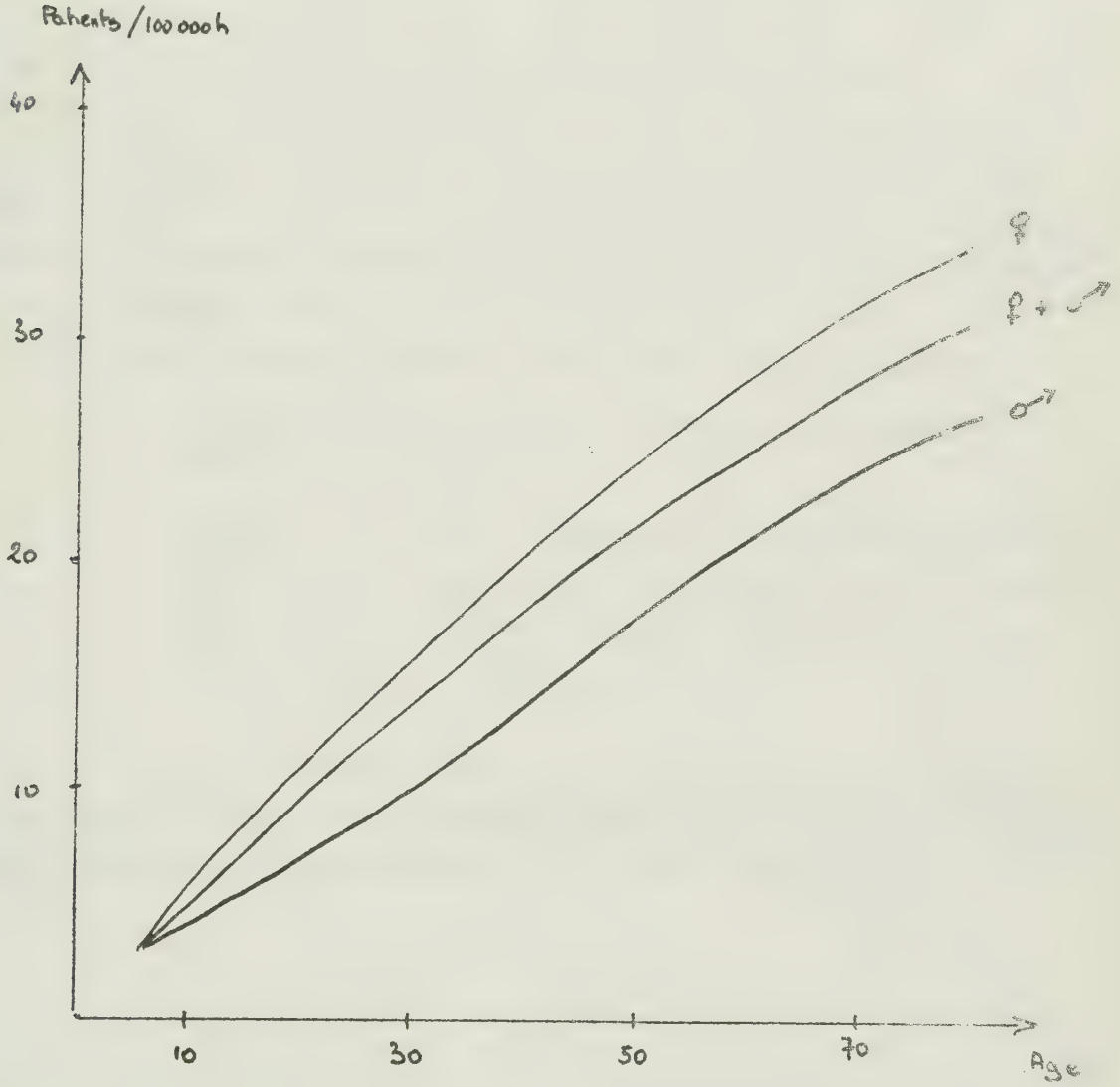



FIGURE 2 ; Nombre de patients par rapport à la population générale en fonction du sexe et de l'age. ( D'après G. Olsen )

PROBLEME DU MELANOME DES ENFANTS

Nous avons déjà signalé precedemment la très grande rareté des mélanomes prépubertaires (moins de 1% des cas), et c'est pour cela que les cas sont en général tous publiés et étudiés.
En 1954 Whorter et Wolner revoient les cas de la littérature (102) et n'en sélectionnent que 13; ils y adjoignent 5 observations personnelles. Allen apporte 5 cas nouveaux; aucun de ces enfants n'a de signe de précocité sexuelle ni d'anomalie hormonale. En 1966 Skov-Jensen (Danemark) rapporte 2 cas et retouve 43 cas dans la littérature mondiale.
Les principales données ressortant de ces études sont les suivantes :

- Il n'existe aucune différence de pronostic avec les mélanomes de l'adulte.
- On note un pourcentage plus élevé de transformations malignes dans les naevus géants congénitaux (Tierfellnaevus). Creeley rapporte 56 cas de naevus pigmentés géants recueillis en 25 ans , dont 6 ont dégénérés (10%)

En résumé il existe une augmentation de la fréquence avec l'age et une rareté des naevo-carcinomes de l'enfant qui survviennent assez frequemment par transformation d'un naevus pigmentaire géant.

- - - - - - -

## FACTEUR RACIAL ET ROLE DU SOLEIL

En 1932 Bishop affirmait que les mélanomes malins étaient rares chez les sujets de race noire. Eleanor Mac Donald, étudiant la répartition des mélanomes au Texas en 1959 , ne trouva pas de différence significative de la fréquence d'apparition chez les anglo saxons, les noirs et les latino américains. Une seule différence importante est la relative grande fréquence des localisations plantaires chez les gens de race noire. Ces résultats ont été confirmé par les travaux de Lewis en Uganda.

Un cas particulier est réalisé à Hawaï; dans cette ile vivent 3 grandes catégories ethniques soumises aux mêmes conditions climatiques ( Noirs, blancs et asiatiques ). On observe une fréquence quasi égale entre les blancs et les noirs (environ 1,2/ 100 000 habitants) . Par contre les sujets de race jaune ne sont pratiquement jamais atteints ( 0,2/ 100 000 habitants ).
On peut rapprocher de ces observations le cas du Kazakhstan ou les natifs présentent dix fois moins de mélanomes que les "nouveaux venus" ( Russes et Ukrainiens ).

On ne peut séparer ces considérations raciales du role de l'ensoleillement et de celui de la pigmentation.
Pack montre que la plus grande fréquence de mélanome malin se situe chez les sujets blonds aux yeux clairs qui bronzent difficilement; la fréquence étant particulièrement élevée chez les roux.

Cette hypothèse est particulièrement bien illustrée par l'importance de l'incidence du mélanome malin chez les Australiens d'origine anglo saxonne. En effet au Queensland, région sub tropicale, la fréquence des mélanomes est de 16,4/100 000 habitants contre 1,8/ 100 000 habitants aux U S A ; elle est même particulièrement élevée dans la région cotière ( 24,5/ 100 000 habitants ).

Pour Lee et Merril le soleil jouerait , en plus de son rôle favorisant direct sur les zones irradiées, un rôle indirect sur les régions couvertes. Les rayons ultra violets libéreraient au niveau des zones ensoleillées un " solar circulating factor " qui passerait dans le sang et induirait au niveau des parties non irradiées une augmentation de la fréquence des mélanomes.

Des études récentes montrent qu'il se produit actuellement une augmentation de l'incidence du mélanome malin qui pourrait être expliquée par une exposition plus grande au soleil dans le mode de vie moderne.

- - - - - - -

Au total : rôle probable de l'irradiation solaire, particulièrement nette chez les sujets peu pigmentés.

- - - - - - -

## FACTEUR FAMILIAL

La prédisposition familiale, bien que souvent citée, n'est que très exceptionnellement retrouvée par les divers auteurs. Pack cite 4 familles dans lesquelles plusieurs cas de mélanomes malins ont été dénombrés.
Fracp a pris au hasard un échantillon de 425 cas de mélanomes découverts en deux ans à Brisbane ( Australie ). Ces cas étaient réunis au sein de 110 familles groupants 923 parents au 1° degré. Une liaison familiale a pu être retrouvée dans 11% des cas.

Il semble plus logique de considérer que c'est par l'intermédiaire de la pigmentation de l'individu , qui elle est héréditaire, et des facteurs exogènes ( climatiques par exemple ) que passe la relation " mélanome malin - famille".

## ROLE DE LA GROSSESSE

Le rôle favorisant de la grossesse a été frequemment avancé, d'autant plus que l'on connait la très faible fréquence pré pubertaire. Mais en le rapport des cas observés avec ou sans grossesse au rapport du nombre de grossesse dans la population générale, on ne trouve pas de différence significative dans la même tranche d'age. (G. Olsen)

# ETUDE CLINIQUE

Avant d'entamer l'étude clinique proprement dite, nous allons préciser les localisations les plus fréquentes et les modes de début des mélanomes malins.

## LOCALISATIONS

Les sièges princpaux des localisations primaires cutanées des mélanomes peuvent être divisées en 4 groupes :

- Tête et cou
- Tronc
- Membres supérieurs
- Membres inférieurs

Toutes les études mettent en évidence la prépondérence de la localisation au niveau des membres inférieurs, puis viennent dans l'ordre tête et cou, tronc et membres supérieurs ( Tableau 6 ). Mais il existe une grande variabilité entre les différentes études.

| Auteur | TETE COU | MEMBRES SUP. | TRONC | MEMBRES INF. |
|---|---|---|---|---|
| Pack | 22% | 13% | 24% | 27% |
| Oschner | 22% | 12% | 30% | 19% |
| Mac Nier | | 23% | 29% | 42% |
| Mac Swain | 22% | 12% | 18% | 23% |
| Mundth | 33% | 11% | 24% | 27% |
| Lehman | 27% | 27% | 10% | 36% |
| Lacour | 34% | 13% | 23% | 26% |
| Pilleron | 14% | 9% | 15% | 33% |

TABLEAU 6 : Localisation des mélanomes selon les auteurs.

L'unanimité n'est obtenue que pour les membres supérieurs où pour tous les auteurs la fréquence est la plus basse.

Si l'on étudie le siège de la lésion en fonction du sexe, on trouve:

- pour les femmes une fréquence plus élevée au niveau des membres inférieurs ainsi que de la tête et du cou.
- pour les hommes par contre une prédominance au niveaudu tronc.

| Auteur | TETE COU | MEMBRES SUP. | TRONC | MEMBRES INF. |
|---|---|---|---|---|
| Davis | 17% | 16% | 34% | 33% |
| HOMMES | 17% | 12% | 50% | 21% |
| FEMMES | 17% | 20% | 20% | 43% |
| Olsen | | | | |
| HOMMES | 32% | 3% | 37% | 12% |
| FEMMES | 23% | 13% | 14% | 32% |

Tableau 7 : Localisation des mélanomes en fonction du sexe.

En comparant le siège, l'age et le sexe, Alistar est arrivé à montrer que :

- Chez les hommes de moins de 50 ans le siège le plus commun était le tronc, ensuite venaient la tête puis les membres.
- Chez les femmes de moins de 50 ans on trouvait les membres inférieurs puis les membres supérieurs et enfin la tête et le cou.
- Pour les deux sexes après 50 ans, la tête et le cou devenait la première localisation . ( cf Tableau 8 )

| | HOMMES | | FEMMES |
|---|---|---|---|
| | MOINS DE 50 ANS | PLUS DE 50 ANS | MOINS DE 50 ANS |
| 1 ↓ | TRONC | TETE et COU | MEMBRES INFERIEURS |
| 2 ↓ | TETE et COU | | MEMBRES SUPERIEURS |
| 3 | MEMBRES | | TETE et COU |

TABLEAU 8 : Localisation en fonction du sexe et de l'age.

Par ailleurs si l'on reprend toutes ces données en fonction du climat, on s'aperçoit que :

- Dans les pays " chauds " le tronc ( surtout le dos ) est la 2° localisation avant même la tête et le cou.
- Dans les pays " froids " c'est par contre le cou et la tête qui viennent en deuxième localisation après les membres inférieurs.

On voit donc que le siège de la tumeur primitive dépend de nombreux facteurs parmi lesquels on peut citer le sexe, l'age, le climat, etc... Ces relations expliquent la variabilité des résultats rapportés par des auteurs différents.

## MODE DE DEBUT

Trois éventualités de mode de début sont possibles :

- Modification d'une lésion préexistante ( 40 à 80% des cas ).
- Tumeur De Novo ( 20 à 30% des cas ).
- Dissémination d'emblée, généralement ganglionnaire (2%).

La lésion initiale peut être un naevus ,congénital ou apparu secondairement, ou une mélanose de Dubreuilh. Très rarement il peut s'agir d'un Tierfellnaevus.
Pour certains même les mélanomes malins seraient toujours secondaires à un naevus préexistant , cliniquement décelable ou invisible macroscopiquement.

La transformation peut se faire spontanément, mais très souvent on retrouve une notion de TRAUMATISME. Ce rôle favorisant du traumatisme est très diversement reconnu selon les auteurs.

- Pour certains il est très important et ils le retrouvent dans 75% des cas.
- Pour d'autres seuls les traumatismes répétés ou les irritations permanentes sont prises en compte. On arrive alors à une proportion beaucoup plus faible se situant entre 10 et 20%.
- D'autres encore ne retiennent que les traumatismes violents en leur appliquant des critères stricts : Importance du traumatisme , intégrité de la peau avant l'accident , brièveté de l'intervalle entre le traumatisme et l'apparition du mélanome ( Rousselet ).
- Enfin certains nient son rôle comme facteur déclenchant, considérant qu'il ne fait qu'attirer l'attention sur un naevus qui se transformait déjà.

Par suite de la multiplicité des opinions sur le rôle eventuel du traumatisme, il est pratiquement impossible de comparer les pourcentages avancés par les diverses études.

## SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

La symptomatologie clinique de début est loin d'être univoque et il est par conséquent très difficile de décrire une forme typique.

Le plus souvent l'attention est attirée par une lésion (survenant ou non sur un naevus , avec ou sans traumatisme comme nous venons de le dire )qui présente des modifications à type de :

- Extension en surface.
- Augmentation de volume.
- Bourgeonnement.
- Prurit , brulure ou même toute autre douleur.
- Suintement ou saignement.
- Augmentation de la pigmentation.
- Réaction inflammatoire périphérique.
- Ulcération.
- Infiltration à la base.

Mais toutes ces modifications possibles sont rarement concomitantes.

Le clinicien peut se trouver finalement en présence d'une grande variété anatomique de lésions dont les photos ( voir p 20 et 21 )illustrent quelques aspects caractéristiques. C'est dire que le diagnostic clinique peut parfois être très difficile, mais il est pourtant de la plus haute importance que celui ci soit évoqué d'emblée car il conditionne la poursuite des investigations et la thérapeutique. De toutes façons la certitude ne sera obtenue qu'après l'examen histologique. L'attention du clinicien devra donc être attirée devant :

- Un naevus qui s'étend en périphérie de manière irrégulière, sans pour cela s'épaissir beaucoup.
- Un naevus plan qui est devenu tubereux.
- Une dépigmentation au niveau d'un naevus.
- Un important bourgeonnement nodulaire, ulcéré ou non en surface, dont la base repose sur une zone pigmentée, l'élément bourgeonnant pouvant être lui achromique.

- Une ulcération à bords irréguliers plus ou moins pigmentée. Cette forme se voit souvent au niveau du pied.

On peut également rencontrer des formes dont l'atteinte est d'emblée plus importante :

- Tumeur entourée de nodules cutanés satellites pigmentés ou achromique, siegeant à des distances variables de la tumeur primitive.
- Nodules sous cutanés régionnaux ou à distance.
- Adénopathie satellite, ou même adénopathie isolée, la tumeur primitive n'étant pas décelable.

Toutes ces lésions peuvent être caractérisées par leur taille, pigmentation ou surface et symptomes :

TAILLE :
Celle ci varie de quelques millimètres à quelques centimètres, se situant en moyenne aux environ de 2 cm.

PIGMENTATION :
On retrouve en général un aspect pigmenté soit global ( brun ou noir ), soit plus souvent partiel avec présence de zones achromiques. La pigmentation peut quelques fois ne persister que sur quelques millimètres au niveau de la base d'implantation de la tumeur. Plus rarement l'aspect est totalement achromique et c'est dans ces cas que se pose le maximum de problèmes de diagnostique différentiel.

SURFACE :
Très souvent nodulaire, lisse, avec des bords plus ou moins réguliers, l'aspect de la surface peut être aussi irrégulier, à contours polycycliques et d'épaisseur assez peu importante dans ces cas ( 1 à 2 mm ).
L'ulcération peut survenir peut survenir dans ces deux cas, nodule ulcéré en surface ou ulcération non surélevée.

Contrairement à l'opinion classique , la présence de poils n'est pas exceptionnelle

SYMPTOMES :

Comme il est décrit classiquement, prurit, saignement, écoulement citrin sont frequemment mais non constamment retrouvés.

## EVOLUTION

### ( APRES TRAITEMENT DE LA TUMEUR PRIMITIVE)

Tout comme l'aspect clinique, elle est excessivement variable et nous en distinguerons shématiquement 3 types, tout en sachant que toutes les combinaisons sont classiques.

FORME A EVOLUTION LOCALE:

Récidives et nodules satellites se succèdent dans le temps, et ce n'est qu'après une assez longue évolution locale que se produisent d'autres atteintes ganglionnaires ou viscérales.

FORME A EVOLUTION LOCO-REGIONALE :

Dans ces cas l'atteinte des ganglions locaux régionaux est la première étape évolutive, puis surviennent des métastases cutanées ou sous cutanées ( "In transit metastases" des anglo-saxons ) interessant toute la région. Cette phase dure assez longtemps avant que n'apparaissent les métastases viscérales.

FORME AVEC METASTASES VISCERALES D'EMBLEE :

Ces métastases peuvent être pulmonaires, cérébrales, osseuses ou plus rarement hépatiques. Dans ces cas existe ou non une généralisation d'emblée de nodules sous cutanés dont la coloration bleutée par transparence d'un certain nombre d'entre eux est caractéristique.

## CLASSIFICATION T N M

Devant la complexité de la symptomatologie clinique, il apparait particulièrement important d'appliquer la classification T N M officielle qui elle seule permet de définir précisemment le stade de la maladie. Nous rappelons çi-dessous cette classification telle qu'elle est exposée par le comité chargé de son étude au sein de l' UICC. ( Union Internationale contre le Cancer).

### T - TUMEUR PRIMITIVE

**TO** Absence de tumeur primitive.

**T1** Tumeur faisant 2 cm ou moins dans sa plus grande largeur, strictement superficielle. Absence de nodule satellite.

**T2** Tumeur de plus de 2 cm et de moins de 5 cm de plus grand diamètre, ou avec une infiltration minime du derme, quelque soit son siège. Absence de nodule satellite.

**T3** Tumeur de plus de 5 cm de diamètre maximum, ou avec infiltration profonde du derme, quelque soit le siège, ou avec existence d'un nodule satellite à moins de 5 cm de la tumeur primitive.

### N - GANGLIONS LYMPHATIQUES REGIONAUX

**NO** Absence de ganglion palpable.

**N1** Ganglions homolatéraux mobilisables.

- **N1a** Non considérés comme incluants une métastase.
- **N1b** Considérés comme métastatiques.

**N2** Ganglions bilatéraux ou controlatéraux.

- **N2a** Non considérés comme incluants une métastase.
- **N2b** Considérés comme incluants une métastase.

**N3** Ganglions fixés.

M - METASTASES A DISTANCE

MO Absence de métastase à distance décelable.

M1 Métastase à distance, incluant des envahissements ganglionnaires en dehors de la région dans laquelle se situe la tumeur primitive, ou nodule satellite situé à plus de 5 cm du bord de la tumeur primitive.

Cette classification purement clinique permet de fixer avec precision le type de la lésion envisagée, et de pouvoir la comparer à d'autres lésions.

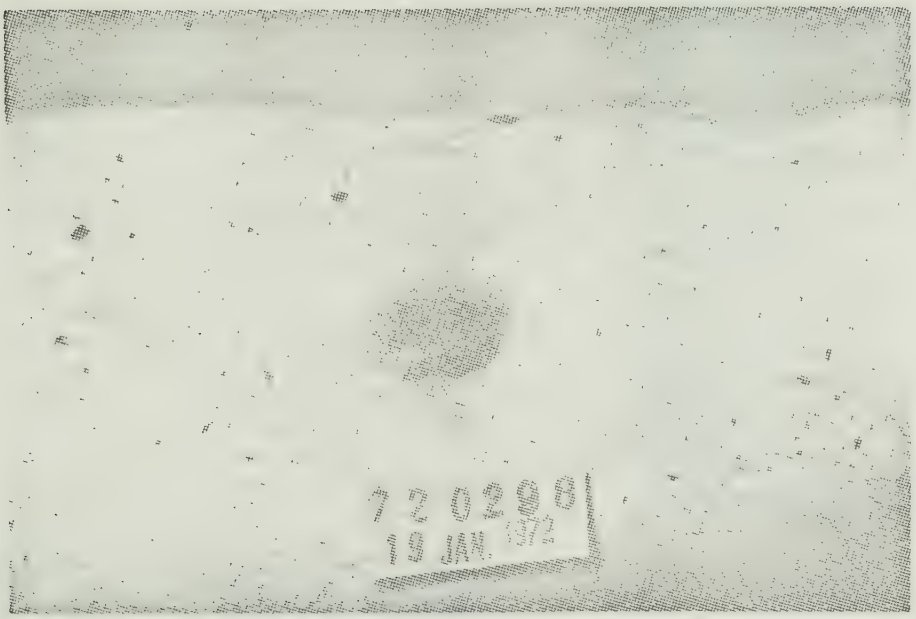



Photo n° 1 : Mélanome malin de la jambe.

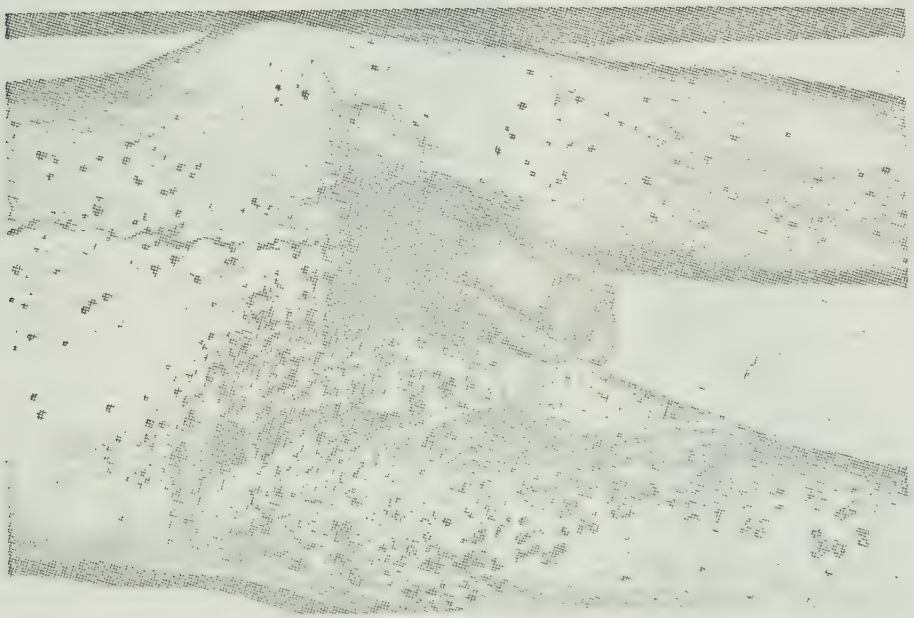


Photo n° 2 : Mélanome malin diffusé.

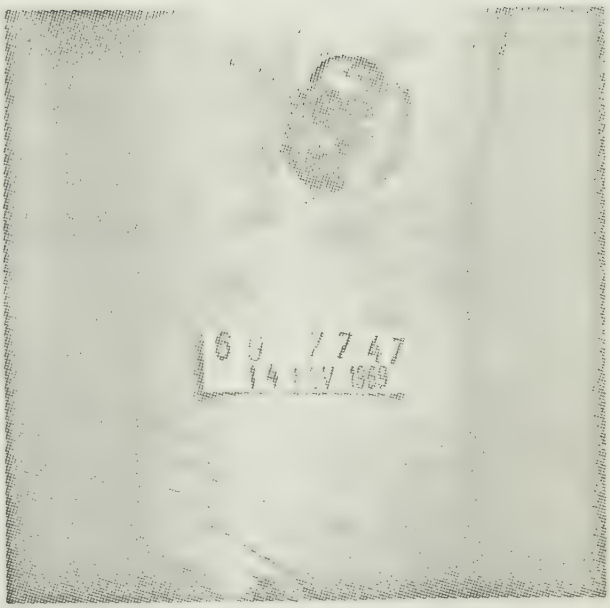


Photo n° 3 : Mélanome malin bourgeonnant de la jambe.

Photo n° 4 : Mélanome malin sur mélanose de Dubreuilh.

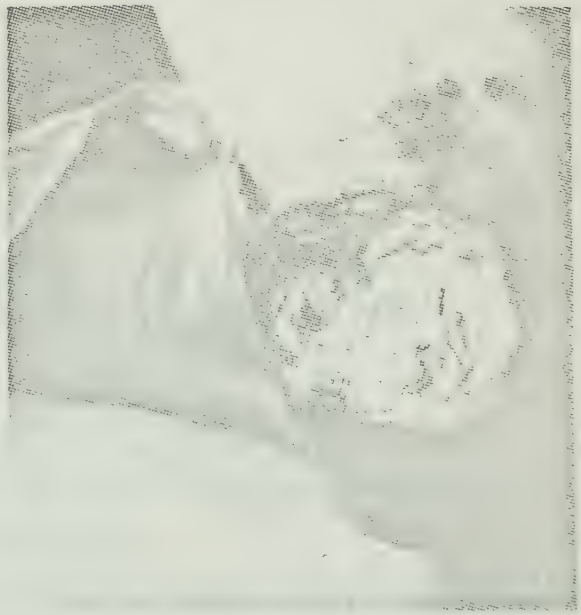


Photo n° 5 : Mélanome malin ulcéré du talon.

## FORMES CLINIQUES

On peut differencier plusieurs formes cliniques selon le siège, les signes cliniques, l'age et le type de lésion préexistante:

1 -Selon le siège on distingue :

- Les mélanomes des extrémités, très fréquents et de haute malignité, ils sont souvent accompagnés d'une adénopathie ( 40% des cas ).
- Les mélanomes sous et péri unguéaux, souvent confondus avec un hématome, se rencontrent surtout au niveau du pouce et du gros orteil. Le diagnostic en est fait tardivement, parfois simplement lors de la chute de l'ongle.
- Les mélanomes du cuir chevelu, peu pigmentés, villeux et souvent macérés qui peuvent en imposer pour un papillome infecté.
- Les mélanomes des muqueuses, de diagnostic tardif et difficile car non visibles spontanément, sont volontiers achromiques et leur pronostic est très facheux d'autant plus que les adénopathies sont très frequentes.

2 -Selon les signes cliniques on différencie :

- Les mélanomes achromiques, siégeants souvent dans les zones péri orificielles, ne sont assez frequemment reconnus qu'à l'histologie.
- Les mélanomes primaires multiples, éclosion de plusieurs tumeurs primaires simultanément en divers endroits du revêtement cutané, sont exceptionnels.

3 -Selon l'age on peut individualiser :

- Les mélanomes transplacentaires, rarissimes. La littérature mondiale n'en rapporte que 4 cas, tous rapidement mortels.
- Les mélanomes pré pubertaires, rares, mais on en connait d'authentiques bien que classiquement les naevi ne dégénèrent jamais avant la puberté.

4 -Selon le type de lésion préexistante on oppose :

- Les mélanomes sur mélanose de Dubreuilh, caractérisés par leur évolution lent avec des métastases apparaissant tardivement.
- Les mélanomes sur naevus bleu, la dégénérescence est rare dans ce type de naevus et le mélanome évolue lentement.

## DIAGNOSTIC POSITIF

Comme nous l'avons déjà dit, poser le diagnostic, ou l'évoquer cliniquement est capital, car il conditionne toute la suite des investigations. En effet devant une tumeur suspectée d'être un naevocarcinome, il faut envisager d'emblée une exérèse large avec examen histologique extemporané qui confirmera le diagnostic clinique et guidera l'importance de la résection. La pratique d'une biopsie est considéré comme une erreur grave; cette attitude, bien que controversée par les auteurs américains, reste encore celle de la majorité des cancérologues.
Dans la majorité des cas l'histologie apportera la certitude du diagnostic. Dans les cas difficiles à interpreter au microscope optique, le microscope électronique pourra aider à faire la preuve de l'origine mélanique de la tumeur en mettent en évidence la présence de mélanosomes.

A coté de cette certitude histologique, d'autres méthodes paracliniques peuvent aider au diagnostic; la plus part sont actuellement à l'étude. Il s'agit principalement :

- Du TEST au P 32, surtout pratiqué en Europe centrale, consiste en l'étude de scintigraphies effectuées dans les heures qui suivent l'injection intra veineuse de 100 micro Curies de P 32. Ces scintigraphies sont centrées sur la zone suspecte et sur la partie symétrique à titre de référence. Cette technique permettrait de confirmer le diagnostic clinique et de le préciser en mettant en évidence d'éventuels satellites; elle pourrait également donner des résultats sur l'efficacité thérapeutique d'une chimiothérapie ou radiothérapie préopératoire.

- La THERMOGRAPHIE , méthode très séduisante basée sur la différence de température entre deux points du revêtement cutané. Elle permet de caractériser les élements néoplasiques sous forme de "zones chaudes" par rapport aux tissus environnants. Elle offre ainsi la possibilité de deceler des prolongements sous cutanés cliniquement inconnus d'un mélanome et de permettre par la même une chirurgie plus adaptée.
Par contre elle ne peut differencier un mélanome malin d'un simple naevus bénin surinfecté, ou d'un épithélioma cutané.

- Du DOSAGE DE LA PHENYL ALANINE ET DE LA TYROSINE dans le sang. Les porteurs de tumeurs mélaniques ont en moyenne un taux plus élevé d'au moins un de ces deux acides aminés, mais les conditions très strictes de prélèvement (horaire, repas) en font une technique difficilement adaptable en routine.

- Quant à la classique recherche de MELANURIE, nous avons constaté à l' I G R, par une étude comparative avec des témoins, qu'elle ne devient positive qu'en phase de généralisation.

Afin de préciser le stade et la pronostic, on dispose de nombreux examens complémentaires dont les plus utiles sont :

- L'étude du SYSTEME TYROSINE-TYROSINASE qui n'est pas encore entré dans la pratique courante.

- Le TEST A L'IODOQUINE MARQUEE à l'I 131, qui se fixe sur la mélanine des cellules tumorales, devrait permettre de découvrir ou de confirmer l'existence d'une adénopathie tumorale ou d'une métastase profonde. Cette technique trouve sa limite dans les tumeurs de petite taille, non décelées par les cristaux de scintillation, mais aussi dans les mélanomes achromiques. Elle est essentiellement utilisée actuellement dans les mélanomes orbitaires.

- La LYMPHOGRAPHIE voit son domaine reculer car on lui reproche son imprécision relative et surtout la possibilité de déclancher des métastases à distance par un embol de cellules tumorales.

- Enfin ce bilan devra être complété par des radiographies pulmonaires et du squelette, et également par une scintigraphie hépatique.

## DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec deux grands groupes de tumeurs :

Les "faux mélanomes" ou tumeurs noires non naeviques.

Les mélanomes bénins.

Le groupe des TUMEURS NOIRES NON NAEVIQUES peut lui même se subdiviser en trois types de lésions : les tumeurs conjonctives, les tumeurs épithéliales benignes et les tumeurs épithéliales pseudocancéreuses ou para néoplasiques.

Parmi les tumeurs conjonctives, on distingue :

- L'histiofibrocytome. C'est un nodule habituellement rosé, pouvant être brun noiratre ou bleuté lorsqu'il existe d'importants dépots de sidérine. De taille variable, mais rarement supérieure à 1 cm, il est dur , enchassé dans le derme et peut être douloureux à la pression. Son caractère bénin, son évolution lente font plutôt penser à un naevus bénin.
- Le dermato fibro sarcome de Darier et Ferrand est un placard ligneux siégeant plutôt sur l'abdomen, bien limité, sur lequel apparaissent des tuméfactions irrégulières , bosselées et foncées.à caractère récidivant et extensif.
- Le premier nodule d'une maladie de Kaposi, souvent de siège plantaire, bombé et violacé, pouvant longtemps rester isolé, pose certains problèmes de diagnostic.
- Le leiomyome, petite tumeur dure, foncée, contractile au froid et à la pression, est le siège d'une douleur vive révélée par la palpation appuyée.
- Les mastocytomes, rarement isolés, realisent habituellement un tableau d'urticaire géant.

- Les botryomyomes ou bourgeons charnus survenent après un un petit traumatisme, ont un aspect vasculaire et saignent au moindre contact. Certains mélanomes achromiques apparaissants de novo peuvent simuler exactement le même aspect.

Les tumeurs épithéliales bénignes comprennent :

- Les verrues seborrheïques, très fréquentes ( plus de 50% des tumeurs noires non naeviques de l'adulte ) réalisent le plus souvent au niveau du thorax l'aspect d'excroissances recouvertes d'un enduit kératosique foncé détaché facilement par le grattage. La surface ainsi découverte est grenue et ne saigne pas.
- Les naevi vérucueux, lésions datant de l'enfance, ayant une topographie zoniforme, et dont la suface est recouverte de végétations foncées et seches.
- Les verrues vulgaires "tatouées" par des hémorragies.
- Les kérato acanthomes, nodules saillants creusés d'un cratère rempli de kératine.
- Le naevus commédonien qui est formé de gros commédons enchassés.
- L'hydradénome noir, petite élevure bleu noire du visage.
- La pseudo chromidose, tache noire ponctuée de la plante et du talon du pied ,chez un sujet jeune, volontiers sportif.

Les tumeurs épithéliales cancéreuses ou para néoplasiques se subdivisent en:

- La maladie de Bowen est formée d'éléments dicoïdes infiltrés, de surface plus ou moins irrégulière, correspondant à un épithélioma "in situ".
- La kératose sénile , rarement isolée, le plus souvent multiple, se rencontre sur les parties découvertes sous la forme de taches jaune brun qui se recouvrent secondairement d'un enduit kératosique qui saigne lorsqu'on l'arrache.

- L'acanthosis nigricans, dermatose para néoplasique survenant au décours de l'évolution d'un néoplasme, le plus souvent digestif, et donnant l'aspect végétant et pigmenté des plis cutanés.

Les épithéliomas baso cellulaires pigmentés pouvant simuler une mélanose de Dubreuilh ou un mélanome malin.

- Les épithéliomes spino cellulaires sont exceptionnellement pigmentés mais un mélanome achromique bourgeonnant peut facilement faire évoquer le diagnostic d'épithélioma spino-cellulaire.

Les TUMEURS NAEVIQUES BENIGNES ou MELANOMES BENINS, constituent le deuxième grand chapitre du diagnostic différentiel et l'on peut distinguer parmi eux :

- Les éphelides ou taches de rousseur qui ne dégénèrent jamais et ne posent pas de problème diagnostic.
- Les lentigos ou grains de beauté, sont très frequents et polymorphes.
- Les verrues molles, surtout rencontrées chez l'adulte au niveau de la tête et du cou, peuvent prendre de multiples aspects.
- Le naevus en dome, individualisé par Duperrat, est une saillie bombée, ferme, unique, noir anthracite et qui dégénère de façon quasi inévitable.
- Le naevus en nappe congénital, grandissant avec le sujet, pose des problèmes d'ordre plus esthétiques que carcinologiques .
- La mélanose juvénile de Spitz, petite tumeur globuleuse claire parfois cernée en oeil de fauvette, survenant chez l'enfant, régresse habituellement spontanément. Mais Allen et Spitz ont observé des cas de mélanomes malins avec en périphérie un authentique mélanome juvénil.
- Le naevus bleu de Max Tiesche, siégeant habituellement au dos de la main, est une petite tumeur dure noire bleutée.

- La mélanose de Dubreuilh est très frequente après 50 ans et réalise une macule brunatre en tache de goudron, de progression lente, siégeant preferentiellement à la face et aux extrémités. Sa dégénérescence s'effectue dans 30% des cas environ et l'évolution des mélanomes issus de telles lésions est généralement plus lente.

Parmi cette énumération il faut essentiellement retenir : les botryomycomes, les épithéliomas baso cellulaires ou spino cellulaires et le mélanome juvénil de Spitz lorsqu'il s'agit d'un sujet jeune. Mais il vaut mieux porter à tord le diagnostic de mélanome malin, ce qui ne compromet pas le traitement de ces tumeurs, que de l'écarter d'emblée devant l'un de ces aspects tumoraux precedemment décrits.

- - - - - - -

# T R A I T E M E N T

Au terme de cette étude clinique, nous avons vu que les mélanomes malins pouvaient se présenter selon de nombreuses modalités et qu'en particulier leur symptomatologie de début pouvait aller du simple naevus suspect à la dissémination d'emblée.

La thérapeutique devant varier en fonction de la clinique, c'est dire qu'il n'existe pas un traitement unique de cette maladie. Nous étudierons donc successivement toutes les modalités thérapeutiques utilisables.

Les modalités thérapeutiques étant donc variables avec le siège et l'état évolutif de la lésion, nous diviserons ce chapitre en trois parties :

- Le traitement de la lésion primaire.
- Le traitement des adénopathies.
- Le traitement des métastases.

## TRAITEMENT DE LA TUMEUR PRIMITIVE

### CHIRURGIE

La place de la chirurgie est prééminente pour la quasi totalité des auteurs, mais alors que son principe est admis par tous, le type d'intervention à pratiquer est par contre le sujet de nombreuses discussions.

Pour certains il s'agit d'ELECTROCOAGULATION LARGE selon la technique de Ravault et Ferrand. On prélève la tumeur au bistouri ordinaire et on la sépare en deux fragments, l'un pour examen histologique extemporané, l'autre pour inclusion dans la paraffine et lecture ultérieure. Dans les secondes qui suivent les parois de la plaie sont électrocoagulées en attente. Si le diagnostic histologique est porté ou pour le moins hautement suspecté, l'électrocoagulation est alors réalisée largement en bipolaire avec une intensité de 600 à 700 mA, en forme de corbeille. Son diamètre est classiquement de 10 cms pour une lésion initiale de 1 cm, sauf au niveau du visage où elle doit être plus limitée. En profondeur le fascia musculaire est atteint. Les suites sont habituellement simples mais longues, et l'escarre tombe au bout de 3 semaines environ laissant une cicatrice dépigmentée et rétractile de diamètre inférieur à celui de la coagulation qui s'épidermise en moyenne en 6 semaines.

Pour d'autres, comme Dufourmentel, l'électrocoagulation est suivie d'une RECOUPE AU BISTOURI ORDINAIRE et d'une greffe cutanée soit immédiate, soit après bourgeonnement, ce qui réduit nettement le temps de cicatrisation.

Certains n'utilisent qu'une coupe au BISTOURI ORDINAIRE SEUL sans l'aide d'aucune coagulation, avec fermeture par plastie ou greffe.

Ces diverses méthodes n'ayant pas fait l'objet d'un essai comparatif, ne peuvent être valablement confrontées et il n'est pas possible de trancher actuellement quant à leurs qualités respectives.

Un problème particulier est posé par le FASCIA MUSCULAIRE sous jascent. La plus part des auteurs le comprenne dans leur chirurgie, mais d'autres protocoles peuvent être utilisés.
G. Olsen, dans son étude, observe que les métastases ganglionnaires sont plus fréquentes chez les malades ayant subis une exérèse de leur fascia, que chez ceux dont la chirurgie a respecté ce plan, et ceci sans qu'il existe de corrélation entre la taille de la tumeur et la profondeur de l'exérèse. Par ailleurs les récidives locales ne sont pas plus fréquentes pour le premier goupe dont le fascia reste intact.
Le pourcentage de sujets présentants une atteinte ganglionnaire au bout de 3 ans est en effet de 39% pour les sujets avec fascia enlevé, et de 10% pour le groupe avec fascia intact.

RADIOTHERAPIE

La radiothérapie, surtout préconisée par les écoles Suisses et Allemandes, est peu utilisée en France. Toutefois cette attitude tend à ce modifier après les travaux de Mishima qui montrent que les mélanocytomes sont relativement radiosensibles en oppesition avec les naevocytomes radiorésistants.

Malheureusement les résultats publiés correspondent le plus souvent à des diagnostics cliniques,ce qui fausse la population étudiée. (autres tumeurs radio-sensibles ou benignes)

V. C. Andrev ( Sofia- Bulgarie ) rapporte son expérience personnelle de contact-thérapie; il procède dans tous les cas à une biopsie sous couverture radiothérapeutique et complète à 4000 à 5000 r si le mélanome malin est histologiquement confirmé. Les résultats qu'il avance sont du même ordre que ceux fournis par la chirurgie large.

CHIMIOTHERAPIE

La chimiothérapie de la tumeur primitive n'est jamais utilisée seule, mais plutôt en couverture, par perfusion extra corporelle ou intra artérielle. Employée à ce stade elle a pour certains l'inconvénient de creer un déficit immunitaire préjudiciable aux défenses naturelles de l'organisme face à sa tumeur. C'est pourquoi on tend actuellement à instituer à ce stade une immunothérapie dont nous parlerons plus loin.

Krementz rapporte ses résultats sur 129 cas de mélanomes malins au stade initial, traités par exérèse chirurgicale associée à une chimiothérapie par circulation extra-corporelle. Le taux de survie à 5 ans est de 81% (sur 59 malades), ce qui est un taux très élevé par rapport aux taux habituellement cités dans la littérature ( en moyenne 40% à 5 ans) que nous rappelons dans le tableau 9 page 53.

## TRAITEMENT DES ADENOPATHIES

Le problème du traitement des adénopathies peut se poser soit isolément si les ganglions apparaissent suspects secondairement, soit en même temps que la tumeur primitive .Ici encore la chirurgie occupe la première place, mais la radiothérapie et les radio isotopes sont également employés.

### CHIRURGIE

Les diverses modalités chirurgicales peuvent être shématiquement divisées en deux protocoles :

- Soit EXERESE SYSTEMATIQUE, que les ganglions soient cliniquement suspects ou non. Elle peut être réalisée dans le même temps opératoire que le traitement de la tumeur primitive, et une variante est l'EXERESE MONOBLOC, mutilante, proposée par Pack et Fortner il y a 20 ans. Cette technique, pratiquement abandonnée, n'est réservée qu'à des cas particuliers, lorsque la tumeur est proche de l'aire ganglionnaire.

- Soit EVIDEMENT A LA DEMANDE, seulement en cas d'adénopathie cliniquement suspecte.

En faveur de la première attitude plaident les résultats histologiques qui révèlent l'existence de 15 à 30% de métastases ganglionnaires cliniquement inapparentes.

Par contre les partisans de l'exérèse à la demande s'appuyent sur le rôle de barrière immunologique jouée par les relais ganglionnaires et qui est indéniable dans le cas des mélanomes. D'autre part la dissection ganglionnaire n'empêche pas la dissémination par voie sanguine. Enfin on ne connait pas le devenir des micro-métastases découvertes lors d'un curage systématique.

L'essai thérapeutique international entrepris depuis 3ans par le groupe d'étude du mélanome malin permettra peut être de choisir entre ces deux attitudes. Cet essai, bien codifié, consiste à appliquer à des malades de stade N 0 clinique, soit une exérèse large simple, soit un curage ganglionnaire associé. Le choix du traitement à effectuer est décidé par tirage au sort.

A coté de ces moyens thérapeutiques chirurgicaux, on dispose pour le traitement des adénopathies de méthodes radiothérapiques, isotopiques et chimiothérapiques.

RADIOTHERAPIE

Bien qu'un peu plus que pour la tumeur primitive, ce moyen thérapeutique est diversement employé en France; il en est par contre frequemment utilisé comme appoint ou traitement unique par les écoles Suisses et Allemandes. Il peut s'agir :

- Soit d'un traitement prophylactique
  - -D'emblée sur un stade N0
  - -Avant ou après curage systématique, qu'il soit N + ou N -.
  - -Après un curage thérapeutique.
- Soit d'un traitement curatif sur des adénopathies suspectes employé seul ou précedent l'intervention.

Les techniques et les doses employées sont variables et il s'agit le plus souvent d'une cobaltothérapie à des doses variant entre 3000 et 6000 r. On ne dispose pas actuellement de résultat analysable permettant de trancher le problème.

RADIO-ISOTOPES

Les radio-isotopes sont encore peu employés, toutefois Edwards préconise la LYMPHOGRAPHIE à l'I 131 à la dose de 30 à 40 mCu deux semaines après ablation de la tumeur primitive. Cette technique peu répendue permettrait de préciser le stade de la maladie en visualisant les lymphatiques et leurs erlais, et d'effectuer une radiothérapie, prophylactique si l'on ne retrouve pas de lésion à cet examen, ou préopératoire si une atteinte est découverte. L'intervention est alors pratiquée 6 à 8 semaines plus tard.

L'emploi de l'IODOQUINE MARQUEE à l'I 131 en est encore au stade d'expérimentation animale. Ce produit qui entre dans la synthèse de la mélanine, est 100 fois plus concentré dans un mélanome que dans le reste du corps, sauf dans le foie et l'œil qui concentrent ce composé dans leurs pigments. Cette dose reçue par l'œil reste relativement faible et n'a jamais entrainé de modification au niveau de cet organe. Le groupe de Michigan utilise des chiens atteints de mélanomes auquels il injecte de 16 à 50 mCu d'iodoquine marquée. Après autopsie les ganglions cliniquements atteints sont examinés, et l'on a pu observer ainsi sur l'un des chiens une stérilisation complète de la tumeur primitive et de ces métastases ganglionnaires. La dose délivrée etait de 3000r pour une irradiation globale de 220 r.

CHIMIOTHERAPIE

Tout comme les autres traitements elle peut être prophylactique, et nous en avons parlé au chapitre précedent, ou à visée curatrice, et nous la décrirons en détail dans le chapitre suivant.

Nous signalerons simplement ici la technique préconisée par Kolessov et Levin (Lenningrad) qui combine la chimiothérapie et la chirurgie : Ouverture inguino crurale suivie d'une perfusion intra artérielle dans les vaisseaux iliaques externes, puis exérèse de la tumeur primitive. La perfusion est alors arretée et l'on procède à l'évidement ganglionnaire.

## TRAITEMENT DES RECIDIVES ET DES METASTASES

En cas de récidive locale, c'est le traiement de la tumeur primitive qui est de nouveau appliqué.

En cas de métastases locales ou loco-régionales, les traitements proposés sont multiples, basés sur la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

1/ Chirurgie d'exérèse, voire amputation, ou de réduction.

Hueston (Melbourne) propose l'INTERTEGUMENTECTOMIE, enlevant pour un mélanome du membre inférieur avec métastases locales, la totalité des revètements cutanés, sous cutanés et du fascia du membre atteint. La réparation s'effectue par une greffe cutanée dans le même temps opératoire. Il associe à cette chirurgie une chimiothérapie extra corporelle.

2/ Radiothérapie, par cobalt, mais aussi par électronthérapie (Bétatron) lorsque les surfaces atteintes ne sont pas trop importantes.

3/ Mono ou polychimiothérapie, en circulation extra-corporelle ou en perfusion intra artérielle ou bien encore par voie générale.

Le plus souvent on utilise une association de ces divers traitements et Bauzet propose ainsi un shéma :

La chimiothérapie LOCALE peut être extra-corporelle, de courte durée, utilisée une seule fois, elle entraine une certaine fuite dans la circulation générale. On peut lui associer l'hyperthermie.

Elle peut également procéder des infusions intra artérielles, ce qui est surtout employé entre la chirurgie et une chimiothérapie générale.

La chimiothérapie GENERALE peut être utilisée seule, donnant rarement des résultats satisfaisants, ou en complément d'une chirurgie d'exérèse ou d'une chimiothérapie locale associée à une chirurgie.

En cas de métastases viscérales, le traitement devient essentiellement palliatif et vise à donner au malade soit un meilleur confort, soit une rémission. Il est surtout basé sur la chimiothérapie et les radio-isotopes.

CHIMIOTHERAPIE

La mono ou poly chimiothérapie sous ses diverses formes générales et loco régionales, donne des rémissions passagères. Diverses associations sont actuellement à l'étude parmi lesquelles on peut dégager :

- L'association vincristine (VCR) et 1.3. di 2. chloroethyl 1. nitrosurée (BCNU) qui donne pour Moon 40% de résultats positifs: regression totales ou partielles sans préjuger de la durée.
- L'actinomycne B employée seule donne pour Golomb de spectaculaires rémissions dont il décrit 5 cas.
- L'imidazole carboxamide, seule, entraine une rémission dans 20 à 25 % des cas et semble rallonger la durée de vie de ces malades de 3 à 4 mois (Gottlieb et Serpick).
- L'association de dimethyl triazeno carboxamide (DTIC) avec VCR et BCNU, semble donner les meilleurs résultats, du moins actuellement.
- Le trimethyl colchicinic acid methyl ether d-tartrate (TMCA) semble avoir rapporté des résultats interessants selon Johnson et Jacobs.

De toute façon ces traitements sont encore au stade d'essai clinique, et les résultats obtenus sont loin d'être constants.

Un dernier point de thérapeutique mérite d'être abordé etant donné l'importance et l'actualité du sujet : c'est le problème de

l'IMMUNOTHERAPIE

Il est actuellement admis que les cancéreux developpent des anticorps contre leur tumeur. De nombreux faits cliniques viennent à l'appui de cette hypothèse en ce qui concerne les mélanomes malins : régression partielle avec blanchiment central (Ring mélanoma); formes à évolution locale avec de multiples nodules métastatiques sans que la barrière ganglionnaire soit franchie; régressions spontanées rares mais indéniables (Todd D).
Par ailleurs les études anatomopathologiques ont mis en évidence une réaction inflammatoire à lymphocytes autour de la tumeur primitive et non des métastases.
Enfin Morton et son équipe ont testé les sérums de sujets témoins et porteurs de mélanomes par rapport à l'antigène Hu Mel 1, mélanome de référence cultivé in vitro. Ils obtiennent les résultats suivants :

| | % de sujets porteurs d'anticorps spécifiques. |
|---|---|
| Sujets sains (Témoins) | 22% |
| Porteurs de mélanomes malins | 67% |
| Porteurs de mélanomes localisés | 89% |
| Porteurs de mélanomes à survie prolongée au dela de 5 ans | 100% |
| Porteurs de mélanomes avec métastases | 26% |

A la suite de Morton, d'autres auteurs ont pu mettre en évidence la présence d'anticorps spécifiques dans le sang des malades porteurs de mélanomes.
Tout semble donc se passer comme si le mélanome restait limité dans son évolution par des anticorps spécifiques; ce serait la chute de l'immunité, et donc du taux d'anticorps, qui entrainerait la dissémination.

Cette nouvelle voie, très prometteuse, ouverte à la compréhension et au traitement de cette maladie, en est encore au stade expérimental, mais les premiérs résultats sont encourageants. Les divers procédés utilisés actuellement sont l'immunothérapie directe ou indirecte.

L' IMMUNOTHERAPIE DIRECTE comporte shématiquement deux protocoles :

- Soit en prélevant des cellules tumorales, en les lysant par radiothérapie (10 000 à 30 000 r) et en les réinjectant au malade lorsque le taux des anticorps tend à baisser ou lors de l'apparition de métastases.
- Soit encore pour Krementz (New Orleans), à inoculer les cellules stérilisées d'un malade à un autre du même groupe sanguin et atteint d'une tumeur similaire, puis à réinjecter au premier malade des lymphocytes et du plasma du second malade.

Ces traitements n'ont pas faits leurs preuves, on a pu même quelques fois leur attribuer des propriétés de facilitation.

L'IMMUNOTHERAPIE INDIRECTE consiste à stimuler les défenses de l'individu par inoculation de vaccin (BCG, Variole)ou injection de facteurs stimulants, en particulier acide polyadénosique et polyuridylique. C'est cette dernière technique qui semble actuellement la voie la plus interessante sur le plan thérapeutique.

Ces traitements à visée immunitaire ne doivent pas être institués tardivement à un stade où l'organisme est déjà submergé par la tumeur, mais à un stade plus précoce où le sujet se défend encore.

-:-:-:-:-:-:-

En conclusion : le traitement est avant tout chirurgical et il est nécessaire d'effectuer des travaux dans les autres domaines pour apporter la preuve de leur efficacité.

## SCHEMA THERAPEUTIQUE DE L' I G R

Après avoir exposé les diverses modalités thérapeutiques envisageables dans le cas du mélanome malin, nous donnons ici les grandes lignes du traitement appliqué à cette maladie à l'Institut Gustave Roussy.

Sur la TUMEUR PRIMITIVE, l'électrocoagulation large très employée est de plus en plus remplacée par l'exerèse chirurgicale large au bistouri ordinaire, associée à une greffe cutanée.

En ce qui concerne les GANGLIONS LYMPHATIQUES , la participation de l'I G R à l'essai international en cours sur le curage systématique ou à la demande (cf p 37) est acquise. Pour les malades n' entrant pas dans le cadre de cet essai, le curage est pratiqué à la demande.

Nous préconisons à l'Institut l'exerèse des métastases uniques ou en nombre limité, car l'on connait des cas de survie prolongée après un tel protocole.

Pour les MÉTASTASES MULTIPLES , diverses modalités de chimiothérapie par voie générale sont employées. Actuellement c'est l'association BCNU + VCR qui nous semble donner les meilleurs résultats.

L'immunotérapie indirecte est en cours d'étude, de même que dans certains cas particuliers les possibilités offertes par la radiothérapie (Cobalt et surtout Bétatron), en association ou non avec d'autres traitements.

# H I S T O L O G I E

Avant d'exposer les caractères histologiques des mélanomes malins, nous allons brièvement résumer les données actuelles concernant l'embryologie des cellules mélaniques.

## EMBRYOLOGIE

L'origine embryonnaire des mélanocytes est discutée depuis plus d'un siècle.

On pensait au 19° siècle que les cellules pigmentées avaient une origine mésodermique avec un dépot secondaire de mélanine. Kolliker décrivit le premier, en 1860, des cellules pâles, stellaires, de la couche basale, capables de laisser passer à travers leurs dendrites un pigment destiné aux cellules épithéliales voisines.
C'est P. Langerhans qui interprétat en 1868 ces cellules comme ayant une origine nerveuse. Ces travaux tombèrent dans l'oubli, et il faut attendre Rawle (1947) pour que l'on démontre que les mélanocytes dérivent de la crête neurale.

En étudiant des foetus prématurés de nègres, Zimmermann et Cornbleet mirent en évidence en 1954 la migration secondaire de cellules de la crête neurale dans l'épiderme après le 3° mois. Le pigment quant à lui ne passe la basale qu'à partir du 5° mois in utéro.

## HISTOLOGIE

Nous allons dans un premier temps rappeler les caractères morphologiques du mélanocyte, puis étudier les aspects histologiques des mélanomes bénins. Nous exposerons ensuite les critères de malignité des mélanomes ainsi que les données récentes concernant l'ultrastructure et la classification. Nous terminerons ce chapitre consacré à l'histologie en résumant la technique et les résultats obtenus par l'examen extemporané.

### LE MELANOCYTE

Le mélanocyte est une cellule ronde, au cytoplasme clair avec un noyau noir. Cet aspect lui a valu jadis le nom de "cellule claire".

Il siège au niveau de la couche cellulaire basale de l'épiderme et dans les follicules pileux. Il peut également être présent au niveau du derme : " Cette localisation représente probablement un arrêt de la migration des mélanoblastes depuis la crête neurale."(Fitzpatrick) Le mélanocyte ne reste pas dans la couche basale, mais glisse vers la surface avec les cellules malpighiennes, tout en perdant la possibilité de produire du pigment. Cette procédure normale est si rarement observée qu'elle est habituellement prise pour un signe de malignité.

Le nombre de mélanocyte est indépendant de la race, mais il subit des variations d'un sujet à l'autre et en fonction de la localisation étudiée. La proportion la plus forte est enregistrée au niveau du prépuce et de la joue, et la plus faible au niveau du tronc.

Cette cellule diffère des autres par la possibilité qu'elle a de produire un pigment, la mélanine, qu'elle injecte aux cellules environnantes par l'intermédiaire de ses dendrites. Les interrelations entre les cellules de malpighi et les mélanocytes sont peu connues, on

sait simplement que pour que les mélanocytes soient conservés "in vitro", il est nécessaire qu'ils soient en presence de cellules malpighiennes.

Le mélanosome, à la limite de résolution du microscope optique, a pu être étudié grace à l'apport du microscope electronique; il est , en son état mature, le dernier produit de la secrétion du mélanocyte. La synthèse du pigment passe par 3 stades :

1- Synthèse d'une protéine hélicoïdale de 200 Å de pas dans les vesicules de l'appareil de Golgi. Cette protéine acquiert, par un arrangement interne, une structure pseudo cristalline.

2- La synthèse des enzymes s'effectue probablement au sein du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi. Le plus important de ces enzymes est la Tyrosinase qui entre en action à plusieurs stades de la plymérisation.

3- La synthèse du pigment, oxydepolymérique de la phénylalanine, est la dernière étape de cette formation. L'étude des mélanomes achromiques a suggéré l'existence d'un inhibiteur de la fixation du pigment sur le support protéïque.

Le prémelanosome augmente progressivement d'opacité et devient allongé, ovalaire et completement opaque au microscope électronique, sans structure visible. Le nombre, la taille et la forme des mélanosomes apparait déterminé génétiquement.

La coloration de la peau depend de la quantité de pigment formé et non du nombre de mélanocytes, et cette quantité de mélanine produite est sous le controle de l'ensolleillement, d'une hormone hypophysaire, la M S H, et de la grossesse.

L'étroite interaction entre mélanocytes et kératinocytes a conduit Fitzpatrick à concevoir une UNITE EPIDERMIQUE DE MELANISATION qui peut se définir comme " Un mélanocyte et les cellules malpighiennes qui lui sont associées; cette unité structurale et fonctionnelle peut être considérée comme analogue à d'autres unités fonctionnelles comme le néphron ".

LES MELANOMES BENINS

Ils sont caractérisés par l'augmentation en nombre et parfois en taille des mélanocytes physiologiques. La notion d'unité épidermique de mélanisation (U E M) et la distinction faite par Mishima entre lignée mélanocytaire et naevocytaire , facilitent la comprehension du groupe complexe des mélanomes bénins cutanés.

On peut ainsi distinguer 3 types de lésions :

- Les Mélanocytomes épidermiques, regroupants les lentigos solaires et les lentigos naevoïdes.
- Les naevocytomes où l' U E M est rompu.
- Les mélanocytomes dermiques.

La mélanose de Dubreuilh est particulière, et l'examen histologique révèle l'existence d'une triade caractéristique avec :

- Intrication étroite des cellules naeviques et épidermiques.
- Abondance d'un pigment grossier.
- Présence d'une réaction inflammatoire intense et permanente.

L'étude des mélanosomes des mélanomes bénins au microscope électronique ne révèle aucune différence par rapport aux mélanocytes normaux.

## LES MELANOMES MALINS

Il n'existe aucun signe de certitude de la dégénérescence d'un naevus ; le diagnostic se fait au microscope optique par la confrontation d'un faisceau de signes qui ne sont jamais tous retrouvés. On recherchera particulièrement, selon les conceptions classique :

- Une forte activité jonctionnelle.
- Une infiltration dermique.
- La présence d'embolie vasculaire.

Le polymorphisme est habituel, et il est rare de rencontrer un seul aspect. Bimes a décrit 3 formes particulières :

- Forme lobulaire, ressemblant à un épithélioma glandulaire.
- Forme fasciculée donnant un aspect de sarcome fuso cellulaire.
- Forme à cellules indépendantes, en imposant pour un sarcome à cellules rondes.

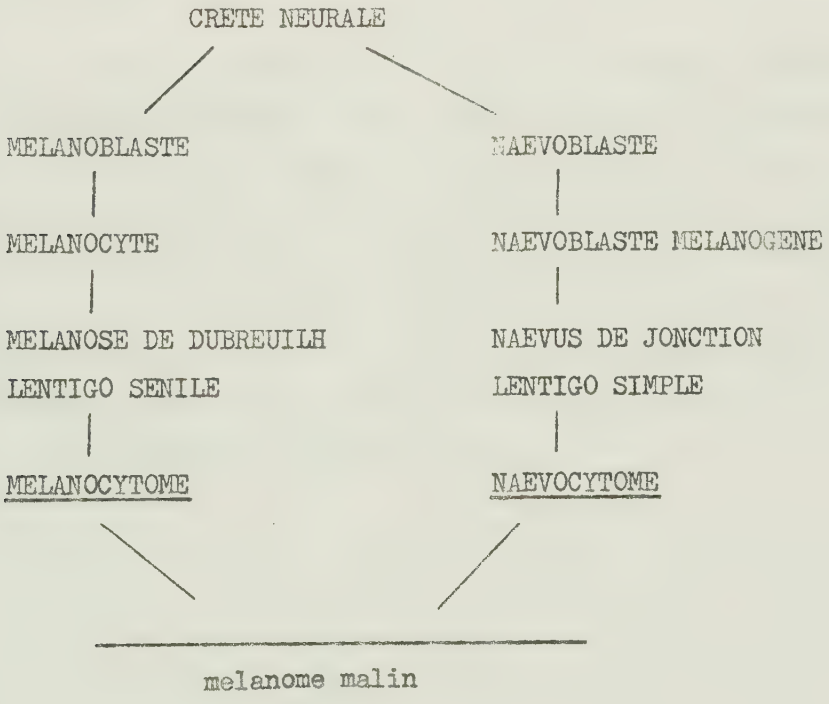
En étudiant les relations entre la durée de survie et la profondeur de l'atteinte dans le revêtement cutané, Clark définit en 1969 cinq niveaux histologiques d'invasion :

- Le niveau 1 fait référence à une lésion confinée au dessus de la membrane basale.
- Au niveau 2 la tumeur a pénétré la couche basale et s'set étendue à la zone papillaire du derme.
- Le niveau 3 est caractérisé par l'atteinte de la jonction entre les zones papillaires et réticulaires du derme.
- Au niveau 4 l'invasion comprend les bandes collagènes de la zone réticulaire du derme.
- Au stade 5 la graisse sous cutanée est envahie.

L'Ultrastructure a été étudiée grace au microscope électronique et a révélé des altérations profondes des mélanosomes et des protéines de structure. Ces modifications s'effectuent par étapes sous la double dépendance d'une altération génétique et d'une perte des relations normales avec les cellules avoisinantes.

D'après ces études récentes, la conception des états frontières s'est considérablement élargie. L'on considère actuellement qu'il y a cancer "in situ" dès qu'il y a apparition d'anomalies nucléaires importantes dans la thèque intra épidermique.

Mishima propose de diviser les mélanomes malins en deux groupes , les mélanocytomes et les naevocytomes. Les premiers seraient radiosensibles, d'évolution lente, en opposition avec les naevocytomes radiorésistants et d'évolution rapide.



EXAMEN HISTOLOGIQUE EXTEMPORANE

Le fragment tumoral prélevé au moment de l'intervention est divisé en deux parties: l'une soumise à la technique de coupes à la congélation, l'autre directement incluse dans la paraffine servira de controle. La taille minimum du fragment soumis à l'examen doit être de 3 X 3 mm.

La partie destinée à la congélation est fixée dans un mélange d'alcool absolu et de formol à 40% porté à ébulition pendant 30 à 40 secondes. La pièce est ensuite placée sur un porte objet en bois de façon que le plan de coupe soit perpendiculaire à la surface cutanée. La congélation est obtenue par un jet de chlorure de méthyl. . Après dégrossissement de la pièce au microtome réglé à 12 microns, la congélation est complétée. Les coupes à examiner sont faites à 8 microns d'épaisseur et après étalement la coloration est pratiquée par une goutte de solution a queuse à 1% de bleu de Toluidine. L'excès de colorant est enlevé par immersion, pui la coupe est montée entre lame et lamelle avec de la glycérine comme milieu.

Prade, Lacour, Weil et Maillet rapportent leur expérience portant sur 161 examens de tumeurs mélanogènes suspectes de malignité. Sur 47 cas de mélnomes vérifiés après inclusion dans la paraffine, aucune erreur quant à la malignité n'avait été commise. Toutefois 3 de ces mélanomes avaient été étiquetés comme tumeurs malignes non mélanogènes ( Une comme sarcome fibroblastique et deux comme épithéliomas), soit 6% d'erreur. Il est important de signaler que sur ces 161 cas, aucun faux positif n'a été observé.C'est dire la valeur de cet examen dont la pratique est devenue systématique à l'I G R depuis quelques années.

## PROBLEME DU CYTODIAGNOSTIC

Le cytodiagnostic ne se pratiquera que dans des conditions particulières, assez rares :

- Tumeurs ulcérées, par simple apposition avec une lame, en prohibant tout grattage qui risque d'atteindre les lymphatiques superficiels qui sont souvent largement ouverts.

- Ponction ganglionnaire, pratiquée uniquement lorsque l'origine métastatique n'est pas certaine et si la tumeur primitive ne se trouve pas dans le même territoire.

- Ponction de liquide pleural, qui peut parfois révéler la tumeur.

- Au cours de l'examen extemporané, pour completer les renseignements fournis par l'examen à la congélation.

# FACTEURS DU PRONOSTIC

Pouvoir établir un pronostic valable en fonction des critères de l'anamnèse, de la clinique et de l'histologie, est une recherche qui a tenté tous les auteurs. De nombreux facteurs ont été étudiés et certains semblent bien jouer un rôle déterminant dans la survie des malades. Nous allons donc les étudier successivement en rappelant les résultats obtenus par les divers auteurs, et nous commencerons par donner un tableau récapitulatif de la survie globale.

## SURVIE GLOBALE

Avant de commencer l'étude des facteurs pronostics des mélanomes malins, il nous parait utile de rappeler les résultat des études menées par les divers auteurs mondiaux concernant la survie globale des malades porteurs de mélanomes.

| Année | Auteur | Survie globale 5 ans | 10 ans |
|---|---|---|---|
| 1933 | Scharnagel | 39% (70) | |
| 1949 | Sylvens | 34,6% (341) | |
| 1952 | Pack | 32% (951) | |
| 1961 | Oschner | 32% (163) | 10% (112) |
| 1962 | Mac Swain | 40% (200) | |
| 1962 | Mundth | 51% (275) | 27% |
| 1966 | Lehman | 43% (49) | |
| 1966 | Pilleron | 49% | |
| 1966 | Lacour | 34% (71) | 12% (34) |
| 1966 | Olsen | 41% (388) | |

Tableau 9 : Survie globale des mélanomes.
( entre parenthèses figurent les effectifs)

On voit donc que la survie à 5 ans varie de 32 à 51% selon les auteurs et que Lacour rapporte pour les malades traités à L'I G R un taux de survie de 34% à 5 ans et de 12% à 10 ans.(Population référence de notre étude)

## ROLE DU SEXE

L'étude de la survie en fonction du sexe est rapportée par tous les auteurs et les résultats avancés concordent dans leur ensemble. Il existe une meilleure survie pour les femmes que pour les hommes quelle que soit la durée de survie étudiée ( 1 - 3 - 5 - 10 ans ).

| Auteur | FEMMES | HOMMES |
|---|---|---|
| Olsen | 63% (164) | 42% (56) |
| Maillard | 46,6% (114) | 32,7% (46) |
| Lacour | 36% (44) | 30% (27) |
| Roderick | 71% (120) | 60% (116) |
| Panayotis | 49,5% | 39,5% |
| Mundth | 54% (170) | 35% (180) |
| Lehman | 65% (22) | 23% (27) |

TABLEAU 10 : Survie en fonction su sexe
(entre parenthèses figurent les effectifs)

Une hypothèse quant au rôle du sexe serait que les femmes se font plus souvent traiter lorsque la lésion est encore petite, or nous verrons plus loin le rôle pronostic important de la taille de la tumeur. Cette hypothèse se vérifie au Queensland où une enquête a montré que les femmes présentent plus souvent de petites lésions.(Cf Tableau 11).

| Taille de la lésion | FEMMES | HOMMES |
|---|---|---|
| Moins de 2 cm | 185 | 150 |
| Plus de 2 cm | 29 | 36 |

TABLEAU 11 : Taille de la tumeur en fonction du sexe (Enquête du Queensland).

Une autre hypothèse fait entrer en jeu le rôle pronostic de la localisation de la tumeur, les femmes présentant plus souvent des lésions des membres inférieurs dont l'évolution est meilleure que celle des lésions du tronc plus souvent présentées par les hommes.

## ROLE DE L'AGE

L'étude de la survie en fonction de l'age nécessite, pour être statistiquement valable, un grand nombre de cas et les résultats doivent être corrigés par le taux de mortalité de la tranche d'age correspondante. Les données de la littérature ne peuvent être strictement comparées car les limites des tranches d'age étudiées ne sont pas les mêmes. Il semble pourtant exister une diminution nette des chances de survie après 60 ans. Cette différence, faible chez la femme, est plus marquée chez l'homme ou la probabilité de survie diminue de moitié à partir de 55 à 60 ans.

## ROLE DE LA LOCALISATION

Les résultats des diverses enquêtes ne concordent pas strictement, et l'on peut shématiquement classer les sièges selon le pronostic dans l'ordre suivant : Tête et cou, membres supérieurs, membres inférieurs et enfin le tronc. Le tableau 12, çi-dessous récapitule les résultats des divers auteurs.

| AUTEUR | TETE & COU | MEMBRES SUP. | MEMBRES INF. | TRONC |
|---|---|---|---|---|
| Lacour | 38% (59) | 36% (20) | 40% (41) | 21% (36) |
| Maillard | 46% (75) | 54% (50) | 32,5% (209) | 44% (83) |
| Panayotis | 50% (58) | 40% (20) | 38,5% (65) | 29% (38) |
| Roderick | 78% (92) | 79% (66) | 69% (87) | 50% (90) |

TABLEAU 12 : Survie à 5 ans en fonction du siège (entre parenthèse figurent les effectifs de la totalité des cas de cette localisation)

Une seule étude (Panayotis et Bradford) mentionne la localisation au niveau des muqueuses et des organes génitaux externes avec 9 cas et aucune survie à 5 ans.

Nous avons montré à l'I G R , dans une étude précedente, que la survie des mélanomes de la tête et du cou était le résultat d'une balance entre des facteurs de bon pronostic (petite taille et mélanose de Dubreuilh) et des facteurs de mauvais pronostic (age).

## ROLE DE LA TAILLE DE LA TUMEUR

L'accord est complet dans la littérature pour montrer que l'évolution est plus mauvaise lorsque la tumeur fait plus de 2 cm de diamètre. Mais comme il a été montré dans une étude faite à l'I G R , la valeur pronostique de la taille est seulement due au fait que cette donnée est liée à l'existence d'adénopathie (plus la taille est grande,plus forte est la fréquence des adénopathies) et c'est de ce facteur que dépend le pronostic.

| AUTEURS | 2 CM & MOINS | PLUS DE 2 CM |
|---|---|---|
| Lacour | 56% (16) | 18% (33) |
| Maillard | 53% (83) | 27% (25) |
| Panayotis | 47% (36) | 27% (16) |
| Olsen | 68% (101) | 60% (46) |
| Lehman | 51% | 22% |

TABLEAU 13 : Survie à 5 ans en fonction de la taille (entre parenthèses figurent les effectifs)

## ROLE DU MODE DE DEBUT

La valeur pronostique des signes de début est retrouvé de façon variable selon les auteurs. Cette variation nous semble due à l'imprécision du renseignement obtenu en général de façon rétrospective par interrogatoire du malade.

Maillard distingue 3 catégories :

- Naevus préexistant, donnant 50% de survie à 5 ans.
- Tumeur de novo, avec deux fois plus de décès au bout de 5 ans.
- Survenue sur mélanose de Dubreuilh, où la proportion de décès s'inverse.
- Par ailleurs la survenue d'un mélanome sur naevus géant congénital (Tierfellnaevus) est de très mauvais pronostic.

Pour Panayotis et Bradford qui ont étudié la valeur pronostique des signes révélateurs :

- Une ulcération ne joue pratiquement aucun rôle, et ceci est contraire à d'autres études.
- Par contre la notion de saignement au niveau du mélanome serait lié à une mauvaise évolution.

## ROLE DE L'EXAMEN HISTOLOGIQUE EXTEMPORANE

On s'aperçoit que la survie à 5 ans est meilleure si un examen histologique extemporané a été pratiqué (36%), que s'il a été négligé (14%). Le rôle pronostic de cet examen peut être expliqué par le fait qu'il permet d'appliquer immédiatement la thérapeutique aux résultats de l'histologie, sans qu'une reprise chirurgicale différée soit nécessaire.

## ROLE DES ADENOPATHIES

L'existence d'adénopathie, reflet de l'envahissement tumoral, joue bien entendu un rôle très important dans le pronostic du mélanome malin. Nous avons vu précedemment qu'il jouait indirectement un rôle de par la taille même de la tumeur primitive, à laquelle il est lié.

| AUTEUR | N 0 * | N + * |
|---|---|---|
| Lacour | 53% (36) | 12% (25) |
| Pilleron | 40% (32) | 21% (66) |
| Olsen | 64% (230) | 20% (66) |
| Lehman | 71% (30) | 20% (6) |
| Mundth | 76% (63) | 22% (188) |
| Mac Neer | 71% (359) | 19% (295) |
| Pack | 41% (37) | 14% (199) |

TABLEAU 14 : Survie à 5 ans en fonction des adénopathies (entre parenthèses figurent les effectifs)

* Dans la plus part des cas le curage ganglionnaire n'a été effectué qu'à la demande, et le stade NO correspond à l'absence de ganglion cliniquement décelable, tandis que le stade N+ correspond aux adénopathies vérifiées histologiquement.

## ROLE DE L'HISTOLOGIE

Le rôle pronostic des résultats de l'examen histologique a été avancé par Clarck en 1969 et confirmé ensuite par Mac Govern puis par de nombreux autres auteurs. Clark classe donc les mélanomes en 5 stades d'invasion du revêtement cutané :

- Au stade 1 la lésion reste localisée au dessus de la membrane basale.
- Au stade 2 la tumeur a pénétré la couche basale et s'est étendue à la zone papillaire du derme.
- Au stade 3 la jonction des zones papillaires et réticulaires est atteinte.
- Au stade 4 le derme réticulaire est envahi.
- Au stade 5 la graisse sous cutanée est atteinte.

A propos de 208 cas, Clark étudie les survies moyennes en fonction des résultats histologiques (Tableau 15).

| STADE* | DECES | SURVIVANTS |
|---|---|---|
| Stade 2 | 8% (1,5 A) | 92% (6,8 A) |
| Stade 3 | 35% (2,1 A) | 64% (6,4 A) |
| Stade 4 | 46% (2,3 A) | 54% (5,2 A) |
| Stade 5 | 52% (1,3 A) | 48% (3,5 A) |

TABLEAU 15 : Survie en fonction du stade de Clark
(entre parenthèses figure la survie en années)

* Il n'y avait aucun cas de stade 1

## CONCLUSION

Au terme de cette longue énumération des facteurs entrants en jeu pour l'établissement du pronostic, on peut dresser un "portrait robot" en quelque sorte du mélanome de bon pronostic, ou plutot à risque évolutif bas.

Pour Bodenham l'évolution sera d'autant meilleure

- qu'il s'agit d'un sujet du sexe féminin
- d'un age inférieur à 55 - 60ans
- que le mélanome siège au niveau de la tête et du cou ou des membres inférieurs
- qu'il existait une lésion naevique préexistante (mélanose de Dubreuilh en particulier)
- que la tumeur est de stade T0 ou T1
- qu'on ne trouve ni ganglion ni métastase.

Cochran a établi un tableau d'évaluation du pronostic, ou il calcule une note de gravité ( Tableau 15 ). Si le total obtenu est inférieur à 20 - 25, l'évolution peut être considérée comme bonne. elle est par contre mauvaise si la somme dépasse 30; entre ces deux valeurs le pronostic est difficile à établir.
Il conviendrait d'ajouter à ce tableau pour qu'il soit complet, la classification histologique de Clark .

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| SEXE | | DIMENSIONS | | | |
| Masculin | 6 | Moins de 1 cm | 1 | Mélanique | 1 |
| Feminin | 1 | Moins de 2 cm | 2 | Amélanique | 10 |
| Grossesse | 3 | Plus de 2 cm | 4 | LESION PREEXISTANTE | |
| LOCALISATION | | RAYONS U V | | Naevus | 1 |
| Tête | 1 | Site exposé | 1 | Aucune | 4 |
| Cou | 6 | Site non exposé | 3 | Tierfellnaevus | 10 |
| Cuir chevelu | 8 | Stade TO ou T1 | 1 | GANGLIONS | |
| Membres inf. | 3 | Stade T2 | 6 | Indemnes | 1 |
| Plante | 6 | Stade T3 ou T4 | 10 | Atteints | 10 |
| Tronc latéral | 4 | Ulcération: non | 1 | Métastases | 15 |
| Tronc Médian | 8 | oui | 4 | | |
| Membres sup. | 2 | | | | |
| Occulte | 8 | Traumatisme: non | 1 | | |
| Sous unguéal | 4 | oui | 4 | | |

Tableau 16 : Tableau d'évaluation du pronostic
( d'après Cochran)

# E T U D E  P E R S O N N E L L E

Nous allons maintenant présenter les résultats de notre étude personnelle et rechercher quelles sont les caractéristiques d'ordre épidémiologique, clinique et histologique de cette population qui se caractérise par une survie supérieure à 5 ans.

## MATERIEL ET METHODES

Notre étude porte sur 67 cas de mélanomes malins cutanés de plus de 5 ans de survie que nous avons extraits des 371 cas vérifiés histologiquement qui furent suivis à l' I G R depuis 1948.

Cet enregistrement a été effectué de façon rétrospective en consultant les dossiers médicaux de l'Institut. Les données concernant les divers caractères étudiés ne figurant pas dans tous les dossiers, nous avons été obligés parfois de réduire le nombre de cas.

Le dénombrement systématique des dossiers de plus de 5 ans de survie en avait ramené 67 au départ. Grace à une nouvelle lecture des lames histologiques,pratiquée par les Drs Prade et Weill, nous avons été amenés à en éliminer 22 :

- 3 cas se sont avérés être des erreurs de diagnostic au départ ( 2 mélanomes bénins et un épitélioma spino cellulaire).
- Dans 8 cas les lames histologiques n'ont pu être relues à l'I G R , et n'ont donc pas pu être vérifiées.
- 11 cas se sont révélés douteux sur les lames dont nous disposions retrospectivement.

Dans toutes les études comparatives entre les caractères des mélanomes de survie prolongée par rapport aux autres cas, nous nous limiterons donc à cette population réduite de 45 cas mais qui a l'avantage de se composer uniquement de mélanomes autthentiques.

## ROLE DU SEXE

Nous avons vu précédemment, dans le chapitre consacré à l'étude des facteurs pronostics de la bibliographie, que la plus part des auteurs trouvaient que le sexe jouait un rôle dans l'établissement du pronostic. Nous avons voulu vérifier si cela se trouvait réalisé dans notre population.

Parmi nos 45 cas, nous dénombrons 16 hommes (soit 36%), et 29 femmes (soit 64%). Ces pourcentages sont tout à fait comparables à ceux enregistrés pour la population globale des mélanomes de l'I G R qui nous sert de référence (38,7% d'hommes et 61,3% de femmes).

Nous nous trouvons donc pour ce point particulier en contradiction avec les résultats de la littérature car nous ne voyons pas apparaître dans notre population de prépondérence féminine.

ROLE DE L'AGE

Nous avons comparé la répartition des mélanomes en fonction de l'age d'apparition pour des survies supérieures et inférieures à 5 ans. Le tableau 17 résume ces observations par trenches d'age de 20 ans.

| TRANCHE D'AGE | SURVIE | |
|---|---|---|
| | PLUS DE 5 ANS | MOINS DE 5 ANS |
| Moins de 19 ans | 11% (5) | 2% (6) |
| 20 à 39 ans | 22% (10) | 23% (70) |
| 40 à 59 ans | 36% (16) | 33% (100) |
| 60 à 79 ans | 29% (13) | 37% (111) |
| Plus de 80 ans | 2% (1) | 5% (14) |

TABLEAU 17 : Age d'apparition en fonction de la survie.

Si l'on regroupe ces cas en 3 tranches(de 0 à 39; de 40 à 59 et plus de 60 ans), on s'aperçoit qu'il existe une différence significative* les porteurs de mélanomes de plus de 5 ans de survie étant plus jeunes que les autres malades. Du fait du faible échantillonage, les tests ne peuvent être valablement appliqués pour des tranches d'age plus petites

* p inférieur à 0,05

## ROLE DE LA LOCALISATION

Nous avons utilisé la division en quatres grands groupes classiques de localisations possibles ( Tête et cou; membres inférieurs; membres supérieurs et tronc) et les résultats sont reportés dans le tableau 18 ci-dessous :

| LOCALISATION | SURVIE PLUS DE 5 ANS | SURVIE MOINS DE 5 ANS |
|---|---|---|
| TETE & COU | 29% (13) | 34% (78) |
| MEMBRES INF. | 42% (18) | 28% (62) |
| TRONC | 18% ( 8) | 24% (54) |
| MEMBRES SUP. | 11% ( 5) | 14% (31) |

TABLEAU 18 : Comparaison des localisations
(entre parenthèses figurent les effectifs)

La comparaison des deux populations quant au siège ne montre pas de différence significative (p supérieur à 0,20) . Ce résultat se trouve également en contradiction avec la littérature qui signale une meilleure survie pour les mélanomes de la tête et du cou que pour ceux qui sont localisés au niveau du tronc.
En fait nous constatons dans notre étude une majorité de cas localisés aux membres inférieurs et moins au niveau du tronc, que dans la population générale.

## ROLE DE LA TAILLE DE LA TUMEUR

Les différentes tailles ont été regroupées en deux catégories : inférieur ou égal à 2 cm et supérieur à 2 cm de diamètre. (voir Tableau 19)

| TAILLE | SURVIE | |
|---|---|---|
| | PLUS DE 5 ANS | MOINS DE 5 ANS |
| Moins de 2 cm | 59% (17) | 41% (50) |
| Plus de 2 cm | 41% (12) | 59% (71) |

TABLEAU 19 : Comparaison des tailles
(entre parenthèses figurent les effectifs)

La différence obtenue est à la limite de la signification ($p = 0,07$) et l'on peut penser à la plus grande fréquence des tumeurs de petite taille pour les mélanomes de plus de 5 ans de survie.

Si l'on ne considère que les mélanomes entièrement traités à l'I G R, la différence devient alors nettement significative.

## ROLE DE LA LESION PREEXISTANTE

Notre population étant restreinte, nous n'avons pas fait d'étude distinctive entre les diverses lésion préexistantes possibles, et nous nous sommes contentés de les réunir en un seul groupe.

| LESION PREEXISTANTE | SURVIE | |
|---|---|---|
| | PLUS DE 5 ANS | MOINS DE 5 ANS |
| NON | 15% ( 6) | 35% (97) |
| OUI * | 85% (33) | 65% (178) |

TABLEAU 20 : Comparaison des lésions préexistantes (entre parenthèses figurent les effectifs)

* Parmi ces 33 lésions préexistantes, il y avait 27 naevi (82%) et 6 mélanoses de Dubreuilh (18%). Nous avons eu en outre deux cas sur naevus géant congénital (Tierfellnaevus).

Il apparait une différence très significative (p inférieur à 0,01), qui montre que les mélanomes de longue survie surviennent plus frequemment sur une lésion préexistante. Ce phénomène est du en partie à la mélanose de Dubreuilh dont on connait la meilleure survie, mais ne saurait être entièrement expliqué par ces cas.

ROLE DU TRAUMATISME

Un traumatisme est retrouvé 15 fois sur les 41 dossiers comportants des renseignements sur ce caractère; il s'agit pour 10 cas d'un traumatisme unique et 5 fois d'un traumatisme chronique.

| TRAUMATISME | SURVIE | |
|---|---|---|
| | PLUS DE 5 ANS | MOINS DE 5 ANS |
| OUI | 37% (15) | 90% (90) |
| NON | 63% (26) | 10% (10) |

TABLEAU 21 : Rôle du traumatisme
(entre parenthèses figurent les effectifs)

Cette différence est très significative (p inférieur à 0,001) et tend à prouver le rôle néfaste joué par le traumatisme causal ou révélateur.

Nous n'avons pas trouvé dans la littérature de renseignement concernant ce caractère étudié comme facteur du pronostic, mais le caractère hautement significatif de la différence enregistrée est indéniable. Seul Cochran dans l'établissement de la note de gravité donne au traumatisme une valeur néfaste (facteur 4).

## ROLE DES ADENOPATHIES

L'étude rétrospective de la survie en fonction de la classification T N M s'est avérée impossible car aucun de ces dossiers ne comportait ce renseignement. Nous nous sommes donc contentés de diviser ces cas en deux stades : avec et sans adénopathie (Tableau 22).

| ADENOPATHIE | SURVIE | |
|---|---|---|
| | PLUS DE 5 ANS | MOINS DE 5 ANS |
| NON | 82% (37) | 35% (99) |
| OUI | 18% ( 8) | 65% (171) |

TABLEAU 22 : Comparaison du stade évolutif
(entre parenthèses figurent les effectifs)

La différence hautement significative retrouvée (p inférieur à 0,0001) dans notre étude est en complète concordance avec les résultats de tous les auteurs.(voir page 59)

## ROLE DE L'HISTOLOGIE EXTEMPORANEE

Nous avons voulu comparer les pourcentages de cas ayant bénéficiés d'un examen histologique extemporané parmi les sujets de plus de 5 ans de survie par rapport aux autres porteurs de mélanomes.

| EXAMEN EXTEMPORANE | SURVIE | |
|---|---|---|
| | PLUS DE 5 ANS | MOINS DE 5 ANS |
| OUI | 89% (40) | 68% (66) |
| NON * | 11% ( 5) | 32% (31) |

TABLEAU 23 : Comparaison des examens histologiques (entre parenthèses figurent les effectifs)

* Ces 5 cas qui n'avaient pas eu d'examen histologique extemporané avaient subi le traitement primitif en dehors de L' I G R, et c'est par suite la totalité des malades suivis exclusivement à l'institut qui avait bénéficié de cet examen

Cette différence très significative(p inférieur à 0,005) est en faveur de la pratique de cette technique qui a permis, au prix d'un maximum de 6% d'erreurs, d'adapter d'emblée la thérapeutique voulue en évitant la reprise de l'électro coagulation ou de l'éxérèse chirurgicale dans les jours qui suivent.

## ETUDE DE LA SURVIE

Les 67 cas primitivement recueillis représentent 18% de la population globale des mélanomes malins observés à l'I G R pendant la même période; ce chiffre ne représente pas la survie à 5 ans, mais en est assez proche. En effet si l'on divise cette population en deux groupes traités ou non antérieurement à leur venue à l'institut, on obtient comme taux de survie : (calculés sur l'ensemble de la population,

- 34% pour les malades dits "neufs".
- 5% pour les malades traités antérieurement.

Nous avons envisagé le devenir des 45 cas certains au dela de 5 ans. Bien sur leur taux de survie à 5 ans est de 100% et le tableau 24 donne les taux de survie jusqu'à 18 ans de recul.

| RECUL | TAUX DE SURVIE |
|---|---|
| 6 ans | 91% (45) |
| 7 ans | 88% (34) |
| 8 ans | 85% (33) |
| 9 ans | 78% (27) |
| 10 ans | 73% (20) |
| 11 ans | 73% (16) |
| 15 ans | " ( 8) |
| 18 ans | " ( 5) |

TABLEAU 24 : Etude de la survie
(entre parenthèses figurent les effectifs)

Nous pouvons constater que le taux de survie continue à décroitre légerement entre 5 et 10 ans (passant de 100% à 73%), puis se stabilise . Aucun décès n'est enregistré après la dixième année, alors que 8 décès se sont produits entre 5 et 10 ans de recul. Ceci nous amène à la remarque suivante : LES MALADES ATTEINTS DE MELANOME MALIN DOIVENT ETRE SUIVIS AU MOINS 10 ANS.

Ces constatations sont résumées par la figure 3 ci-dessous.

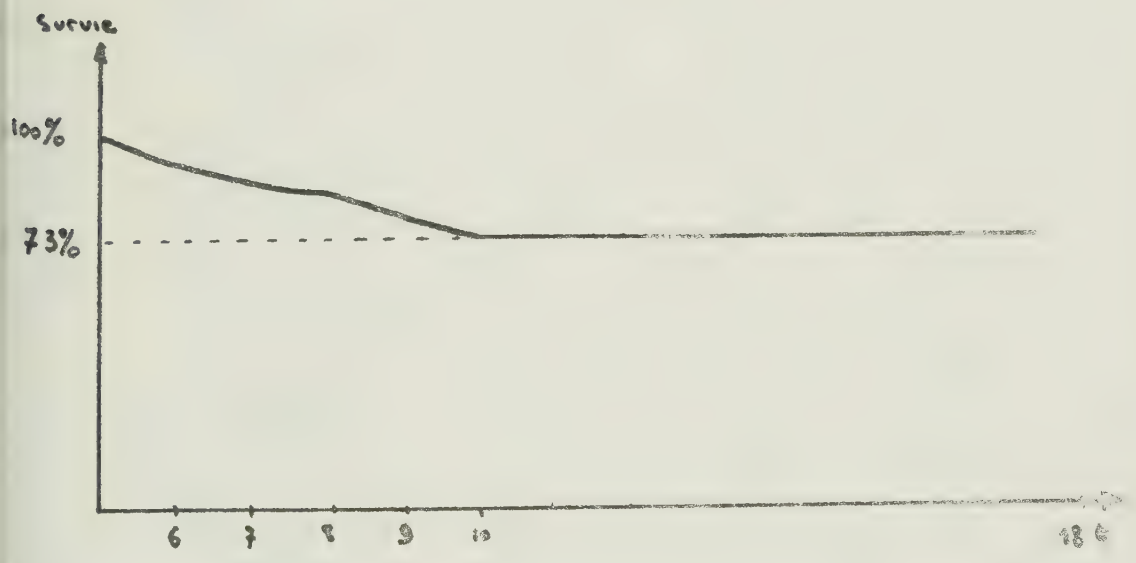



Figure 3 : Courbe de survie au cela de 5 ans

## EVOLUTION

Nous avons retenu les pourcentages de récidives (in situ et péri cicatricielles), d'adénopathies et de métastases cutanées ou viscérales survenues au sein de notre population en les comparant aux mêmes atteintes apparues chez les autres malades (Tableau 25).

| LESION SECONDAIRE | SURVIE PLUS DE 5 ANS | SURVIE MOINS DE 5 ANS |
|---|---|---|
| RECIDIVE IN SITU | 11% (5) | 19% (23) |
| RECIDIVE PERI CICATRICIELLE | 9% (4) | 12% (14) |
| ADENOPATHIE | 11% (5) | 35% (42) |
| METASTASE CUTANEE | 11% (5) | 24% (29) |
| METASTASE VISCERALE | 2% (1) | 20% (24) |

TABLEAU 25 : Apparition des lésions secondaires
(entre parenthèses figurent les effectifs)

Il existé une différence très significative quant à l'allure évolutive des mélanomes de plus de 5 ans de survie par rapport aux autres cas et l'on note une très nette diminution des récidives et surtout des métastases viscérales.

## ROLE DU TRAITEMENT APPLIQUE

Etant donné les faibles renseignements portés sur les dossiers en ce qui concerne l'étendue de la thérapeutique réalisée en dehors de l' I G R, nous nous sommes contentés d'étudier les cas traités exclusivement à l'institut (34 au total). Les résultats de ces comparaisons sont portées dans le tableau 26 ci-dessous.

| TRAITEMENT | SURVIE PLUS DE 5 ANS | SURVIE MOINS DE 5 ANS |
|---|---|---|
| ELECTROCOAGULATION LARGE D'EMBLEE | 85% (29) | 74% (100) |
| CHIRURGIE LARGE D'EMBLEE | 6% ( 2) | 13% ( 18) |
| TRAITEMENT LIMITE * | 9% ( 3) | 13% ( 17) |

TABLEAU 26 : Comparaison des traitements de la tumeur primitive. (entre parenthèses figurent les effectifs)

* Avec ou sans reprise ultérieure.

Des considérations méthodologiques ne nous permettent pas de pouvoir effectuer de calcul de signification pour les trois cas envisagés. On peut donc évoquer la possibilité de meilleur résultat fourni par l'électrocoagulation large d'emblée avec les réserves à faire quant à la comparaison de deux traitements en dehors d'un essai thérapeutique.

# C O N C L U S I O N S

Au terme de cette étude comparative entre les mélanomes de plus de 5 ans de survie et les autres cas de mélanomes traités à l'Institut Gustave Roussy pendant la même période , nous pouvons tirer quelques conclusions sur les facteurs de bon pronostic, sur les modes thérapeutiques et la surveillance des malades.

La taille relativement petite de notre population nous a interdit de pousser très avant certaines analyses concernant de nombreux facteurs, mais nous pouvons quand même conclure sur les principaux points en question.

Les critères pronostiques, tels qu'ils ressortent des diverses études publiées, s'appliquent assez bien aux cas que nous avons pu relever. Ils affectent un meilleur pronostic aux cas

- survenant chez un sujet jeune (moins de 60 ans)
- avec une tumeur de petite taille (inférieur à 2 cm)
- apparue sur une lésion préexistante
- sans adénopathie associée.

Toutefois quelques différences sont à noter concernant :

- Le sexe. Nous n'avons pas trouvé de différence significative ni indicatrice d'un meilleur pronostic chez les sujets de sexe féminin.
- La localisation n'est pas apparue dans notre étude comme importante pour juger du pronostic.

Un facteur nous est apparu comme devant jouer un rôle néfaste dans l'évolution : c'est le TRAUMATISME ANTERIEUR; Il ressort de notre étude comparative qu'il existe une différence hautement significative (p inférieur à 0,001) pour ce facteur entre les deux populations de plus et de moins de 5 ans de survie. Nous n'avons pas retrouvé d'étude portant sur ce caractère dans la littérature, et son mode d'action semble être une facilitation de la dissémination ganglionnaire par effraction de cellules cancéreuses dans les voies lymphatiques. Cette observation nous renforce dans notre opinion de ne pas réaliser de biopsie, qui réalise un traumatisme chirurgical.

Le rôle important joué par l'examen histologique extemporané a été confirmé par notre étude, puisque la totalité des cas de plus de 5 ans de survie traités exclusivement à l' I G R ont bénéficié de cette technique.

Le rôle pronostic joué par cet examen semble lié au fait qu'il permet une électrocoagulation ou une chirurgie d'emblée large, sans qu'une reprise ultérieure soit nécessaire. Son faible taux d'erreur (6%) en fait un examen qui doit être SYSTEMATIQUE.

Il nous parait important d'insister sur le mode thérapeutique employé pour la tumeur primitive en effet l'ELECTROCOAGULATION LARGE a été retrouvée dans 84% des cas de survie prolongée contre 74% dans les autres cas. La petite taille de notre population nous empêche d'avoir une différence nettement significative ($p = 0,07$), mais l'on peut quand même penser que cette thérapeutique a joué un rôle dans l'évolution.

En fait le phénomène princeps , comme la prouve les études portant sur la taille, l'existence d'adénopathies et les critères histologiques de Clark, semble bien être le TRAITEMENT LE PLUS PRECOCE ET LE PLUS ADAPTE POSSIBLE.

Nous pouvons dire pour résumer ces quelques conclusions qu'un mélanome sera de meilleur pronostic s'ilsurvient

- Chez un sujet de moins de 60 ans
- Porteur d'une tumeur de moins de 2 cm de diamètre
- Apparue sur une lésion préexistante, naevus et surtout mélanose de Dubreuilh, sans traumatisme causal.
- Sans adénopathie ni métastase associée.
- Traité largement d'emblée, plutot par electrocoagulation,
- Avec l'aide d'un examen histologique extemporané.

D'autre part la connaissance de la courbe de survie de notre population nous incite à préconiser une surveillance de 10 ANS AU MOINS.

Toutefois un problème n'a pu être étudié dans cette étude rétrospective : c'est celui de l'IMMUNOLOGIE. Un tel travail nécessiterait la surveillance au long cours du taux d'anticorps spécifiques sur une série de malades pris en charge dès le début de leur affection.
Nous ne pouvons donc que soulever le l'hypothèse d'une meilleure défense immunitaire de ces sujets de plus de 5 ans de survie; en sa faveur nous pouvons citer les pourcentages de taux d'anticorps retrouvés par Morton : 100% chez les sujets à survie prolongée contre 67% pour l'ensemble des mélanomes.

-:-:-:-:-:-:-:-

# B I B L I O G R A P H I E


1 . AGACHE P.
Données nouvelles sur les mélanomes malins cutanés.
Sem. Hop. Paris, 1971, 47, N° 19, 1219-1229

2 . ANDREEV V. C.
Diagnosis and treatment of malignant mélanoma in Bulgaria.
Br. J. Derm., 1968, 80; 149

3 . BANZET P. DUFOURMONTEL C. PAILHERET J.P.
Orientations thérapeutiques récentes à l'égard des mélanomes malins déjà diffusés.
Bull. Cancer, 1970, 57, n°4, 423-432

4 . MARSDEN S. BLOIS PH.D.
Melanin binding properties of Iodoquine
J. Invest. Derm. 1968, 50, n°2

5 . BOECKL O. HELL E. ZIMMERMANN G.
Régionale perfusionstherapie maligner Extremitätentumoren
Deutsche Mediz. Woch. 1970,13, 707-710

6 . BONNEAU H. ROBERT VAGUE D. CESARINI J.P. BONNEAU H.P.
Les données cytobiologiques actuelles des mélanomes malins.
Rev. Cyt. Clin. t4, n°3, 1971

7 . BOYD CH. LIEBERMANN L. BEIERWALTES W. VARMA V.
Diagnostic efficacy of radioiodinated chloroquine analog in patients with malignant melanoma
J. Nucl. Med. Aout 1970, Vol 11, n° 8, 479-486

8 . BURKE P. & COL
Imidazole carboxamide thérapie in advanced malignant melanoma.
Cancer Mars 1971, Vol 27, 744-750

9 . BURNS R. & Col
X-ray therapy of experimental malignant melanoma of the hamster eye.
Am. J. Opht. Aout 1969, 68, 2, 328-336

10 . BUTLER A.
Malignant melanoma in Jamaica
Postg. Med. J. Juillet 1967, 43, 449-453

1 . CESARINI J.P.
Recent advances in the ultrastructure of malignant melanoma.
Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. 1971, 35, 316-322

2 . CHANES R & Col
Combined actinomycin D and vincristine in the treatment of patients with cancer.
Cancer Mars 1971, 27, 613-617

3 . CHARALAMBIDIS & PATTERSON
A clinical study of 250 patients with malignant melanoma.
Surgery, Septembre 1962, 115, 333-341

4 . COCHRAN A. & PATH
Malignant melanoma
Cancer, Mai 1969, 27, 1190-1199

5 . COCHRAN A. & Col
Regression of primary malignant melanoma associated with a good pronosis despite metastasis to lymph nodes.
Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol. 1970, 15, 969-972

6 . COWAN D. BERGSAGEL D.
Intermitent treatment of metastatic malignant melanoma with high-dose 5-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide.
Cancer Chemotherapi reports, Avril 1971, Part1, 55, 2

7 . DAVIS N. & Col
Malignant melanoma in Queensland
Lancet 20 Aout 1966, 407-410

8 . DAVIS N. & Col
The macroscopic appearance of malignant melanoma of the skin.
Med. J. Australia, 1966, 2, 883

9 . DAVIS J. & Col
Melanotic freeckle of Hutchinson
Am. J. Surg. Avril 1967, 113, 457-463

10 . EDWARDS J.
The value of lymphography in the management of melanoma.
Clin. Rad. Octobre 1969, 20, 4, 444-446

11 . EPSTEIN E.
Biopsie and prognosis of malignant melanoma
Jama. Mai 1969, 208, 8, 1369-1371

12 . GENIAUX M.
Diagnostic clinique et histologique des "tumeurs noires" de la peau.
Bordeaux Med. Mars 1971, 3 709-716

13 . GOLDSMITH H.
Pronostic significance of lymph node dissection in the treatment of malignant melanoma.
Cancer Septembre 1970, 26, 606-609

24 . GOLOMB & Col
Induced remission of malignant melanoma with actnomycin B.
Cancer 1967, 20, 656-662

25 . GOTTLIEB J.A.
Clinical evaluation of imidazole carbomamide in maligant melanoma.
Onc. 1971, 25, 225-233

26 . GOTTLIEB J.A.
Evaluation of large intermittent intravenous doses of cyclo phosphamide in the treatment of metastatic malignant melanoma.
Cancer Chemotherapy reports Octobre 1970, 54, 5, 365-367

27 . HADIDA E. ET SAYAG J.
Melanomes malins.
J. Agrégés. Janvier 1971, 4, 1, 65-72

28 . HAMMOND W. & Col
Retained regional lymph nodes : effects on metastases and recurrence after tumor removal.
Cancer Fevrier 1970, 35, 368-371

29 . HENDRIX R.
Unusual survival patterns of patients with metastatic melanoma.
Cancer Septembre 1969, 24, 3, 574-576

30 . HERRON J.
Med. J. Australia, 1969, 2, 892
The geographical distribution of malignant melanoma in Queensland.

31 . HUESTON J.T.
Intertegumentectomy for malignant melanoma of the limbs.
Aust. N.Z.J. Sug. Novembre 1970, 40, 2, 114-118

32 . JOHNSON D. & Col
Chemotherapy of metastatic malignant melanoma
Cancer Juin 1971, 27, 6, 1306-1312

33 . KLEEMANN W.
Zur Morphologie der Melanometastasen und deren pronostiche Bedeutung.
Arch. Kein. Exp. Derm. 1970, 239, 138-147

34 . KOLESSOV V. & LEVIN A.
Combined treatment of extremities malignant tumours.
Paum. Med. 1971, 13, 6, 227

35 . LACOUR & Col (Rapport de M. DENOIX P.)
Pronostic des melanomes malins cutanés. Etude de 312 cas.
Mem. Acad. Chir., 1966, 92, 10-11; 291-301

36 . LEE J. & Col
Secular trends in mortality from malignant melanoma.
J. Nat. Cancer Inst. Juillet 1970, 45, 1, 91-97

7 . LEE J.
Incidence of and mortality from malignant melanoma by anatomical site.
J. Nat. Cancer Inst. Juillet 1971, 47, 1,253-263

3 . LIEBERMANN & Col
Treatment doses of I 131 labeled chloroquine analog in normal and malignant melanoma dogs.
J. Nucl. Med. 12, 4, 153-159

9 . MAC LEOD R.
A retrospective survey of 498 patients with maligant melanoma.
Surg. Gyn; Obst. 1968, 126, 99-108

0 . MAILLARD G.
Etude statistique de 623 mélanomes malins cutanés
Ann. Derm. Syph. Paris, 1971, 98, 1, 5-20

1 . MIHM & Col
The clinical dignosis, classification and histogenetic concepts of the early stages of cutaneous malignant melanoma.
New Eng. J. Med. 1971,284, 19, 1078-1082

2 . MISHIMA
Melanotic and naevocytic malignant melanoma.
Cancer 1967, 20, 632-649

3 . MOLNAR L.
Prophylactic application of ilioinguinal block dissection.
Neoplasma, 1968, 15, 6, 671-675

4 . MOON J.
Combination chemotherapy in malignant melanoma
Cancer 1970, 25, 2, 468-475

5 . MOORE G. & Col
Malignant melanoma
Sur. Gyn. Obst. 1971,

6 . MORTON D. & Col
Immunological factors in human sarcomas and melanomas.
Ann. Surg. 1970, 172, 4, 740-749

7 . NAGEL G.
Evidence of tumor-specific immunity in human malignant melanoma.
Eur. J. Cancer. 1971, 7, 41-47

8 . NATHANSON L.
Disappearance of a tumor associated antigenes in malignant melanoma after imidazole carboxamide therapy.
Cancer 1971, 27, 2, 411-415

9 . OLSEN G.
The malignant melanoma of the skin.
Copenhagen 1966

0 . PAYAN H.
Lymphocytic reavtion around primary and metatsatic melanomas.
South. Med. J. 1970, 63, 11, 1350-1352

1 . PILLEROND J.P. DURAND J.C.
Traitement des mélanomes malins à la fondation curie.
Bull. Cancer, 1970, 57, 2, 413-422

2 . PRADE M. & COL
Intérêt de l'examen histologique extemporané dans le traitement des tumeurs cutanées. (a propos de 368 examens)
Ann. Chir. Plast. 1968, 13, 1, 61-66

3 . RODE I.
Recent trends in the treatment of melanoblastoma.

4 . RODIER D.
Le traitement des mélanomes malins cutanés.
J. Med. Strasbourg. 1971, 2, 77-79

5 . RONA
An aid to the preoperative assessment of pigmented lesions of the skin.
Br. J. Derm. 1971, 85, 222

6 . DE SANTI G. SANCHO H. LACOUR J. PRADE M. WEIL S.
Etude pronostique et résultats éloignés du traitement d'une série de 160 mélanomes malins cutanés de sège cervico-facial.
Bull. Cancer, 1970, 57, 4, 433 -446

7 . SMART C. & Col
An interesting observation on nordihydroguaiaretic acid and a patient with malignant melanma - a preliminary report.
Cancer Chemoth. Reports, 1969, 53, 2, 147-151

8 . SHAH J. & Col
Incontinuity versus discontinuous lymph nodes dissection for malignant melanoma.
Cancer 1970, 26, 3, 610-614

9 . SOHN N. & Col
Generalized melanosis secondary to malignant melanoma.
Cancer 1969, 24, 5, 897-903

0 . SPITALIER J. & Col
Elements nouveaux dans la clinique des mélanomes malins cutanés.
Bull. cancer, 1970, 57, 4, 403-412

1 . STEPHENSON H. & Col
Immunologic factos in human melanoma "metastatic" to products of gestation.
Surg. 1971, 69, 4, 516-522

2 . VERONESI U.
Significato pronostico delle metastasi linfonodali regionali nel melanoma.
Estr. Tumori, 1969, 55, 5

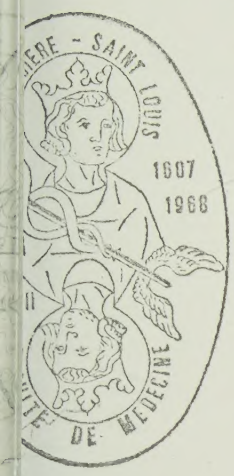
53 . VOGEL CH. & Col
Clinical trials of imidazole carboxamide given intravenously in the treatment of malignant melanoma in Uganda.
Cancer Chemoth. Reports, 1971, 55, 2, 143-149

54 . WALLACE D. & Col
Genetic factor in malignant melanoma.
Cancer 1971, 27, 5, 1262-1266

-:-:-:-:-:-:-

Lariboisière - Saint-Louis

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE SAINT LOUIS




PARIS VII

Année 1972

N° VU
et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADÉMIE DE PARIS

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplome d'état )

par

RENAULT Jacques , né le 1° mars 1944 à Paris 17°

Présentée et soutenue publiquement le :

# ESSAI DE SYNTHESE DES CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LES MELANOMES MALINS CUTANES A PROPOS DE L'ETUDE DE 45 CAS DONT LA SURVIE A ETE SUPERIEURE A 5 ANS.

( Travail de l'Institut Gustave Roussy)

Président : Monsieur DENOIX , Professeur